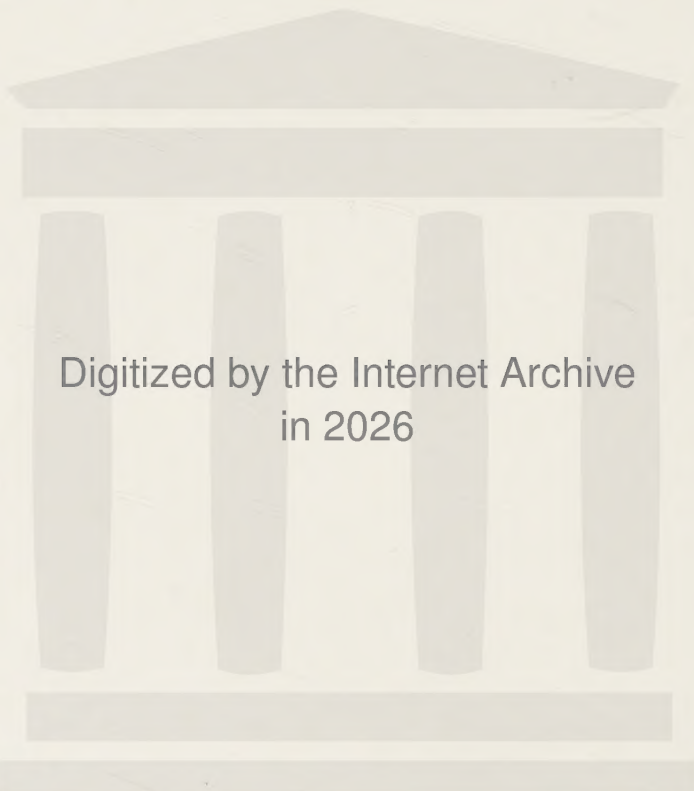


BEITRAG ZUR BIOPTISCHEN
DIAGNOSE DER NEURONALEN
CEROID-LIPOFUSZINOSE (NCL)
DES HUNDES

Frank Malkusch

Diss
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0024

Aus dem Institut für Tierpathologie der Universität München
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
Prof. Dr. Erwin Dahme

BEITRAG ZUR BIOPTISCHEN DIAGNOSE
DER NEURONALEN CEROID-LIPOFUSZINOSE (NCL)
DES HUNDES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Frank Malkusch
aus
Helmstedt

München 1984

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Professor Dr. W. Leidl
Referent:	Professor Dr. E. Dahme
Korreferent:	Professor Dr. Dr. habil. U. Matis

Tag der Promotion: 22. Februar 1985

Meinen Eltern, meiner Frau Sonja
sowie meinem Sohn Raphael

INHALTSVERZEICHNIS	SEITE
I Einleitung und Problemstellung	1
II Geschichte	9
III Literaturübersicht der caninen NCL unter Einbeziehung anderer, bei Tieren vorkommender LSK	20
1. Einleitung	20
2. Tabelle I -- LSK der Tiere	21
3. Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen (NCL)	28
3.1. Formen der NCL beim Menschen (ZEMAN et al. 1970)	28
3.2. Die canine NCL	29
3.2.1. Klinische Erscheinungen der NCL	30
3.2.1.1. beim Hund	30
3.2.1.2. bei der Katze	32
3.2.1.3. beim Schaf	33
3.2.1.4. beim Affen	33
3.2.1.5. beim Pferd	33
3.2.1.6. beim Rind	34
3.2.2. Morphologie der caninen NCL	34
3.2.2.1. Makroskopischer Befund	34
3.2.2.2. Histologie und Histochemie	35
3.2.2.2.1. Zentrales und peripheres Nervensystem	35
3.2.2.2.2. Extraneural	38
3.2.2.2.3. Histochemie	39
3.2.2.3. Elektronenmikroskopische Untersuchungen	40
3.2.2.3.1. Zentrales Nervensystem	40
3.2.2.3.2. Retina	43
3.2.2.3.3. Peripheres Nervensystem und Haut	44
3.2.2.3.4. Blut	46
3.2.2.3.5. Muskel	47
3.2.2.3.6. Viszera	48

	Seite
3.2.2.3.7. Knochenmark	49
3.2.2.3.8. Urinsediment	49
3.2.2.3.9. Fetale Zellen	49
3.2.2.4. Biochemische Untersuchungen	50
3.2.2.5. Zur Pathogenese der NCL	52
3.2.2.6. Diagnose und Diagnosemöglichkeiten der NCL an Hand von Biopsien, Lympho- zyten- sowie Urinsedimentuntersu- chungen	55
3.2.2.6.1. Gehirn-, Rektal- und Appendix- biopsie	56
3.2.2.6.2. Lymphozyten des peripheren Blutes	56
3.2.2.6.3. Hautbiopsie	57
3.2.2.6.4. Biopsie des peripheren Nerven- systems	58
3.2.2.6.5. Biopsie der glatten und querge- streiften Muskulatur	59
3.2.2.6.6. Biopsie des Knochenmarks	59
3.2.2.6.7. Urinsediment	59
3.2.2.6.8. Pränatale Diagnose mittels Amnio- centese	60
4. Lysosomale Speicherkrankheiten der Tiere	60
4.1. Lipidosen	60
4.1.1. GM ₁ -Gangliosidose	60
4.1.2. GM ₂ -Gangliosidose	62
4.1.3. Glucocerebrosidose, Morbus Gaucher	64
4.1.4. Globoidzellige Leukodystrophie, Morbus Krabbe	65
4.1.5. Metachromatische Leukodystrophie	66
4.1.6. Sphingomyelinlipidose, Morbus Niemann-Pick	67
4.2. Mucopolysaccharidosen, MPS	69
4.2.1. Mucopolysaccharidose I und VI	69
4.2.2. alpha-Mannosidose	71
4.2.3. beta-Mannosidose	73
4.2.4. Fucosidose	73

	Seite
4.3. Glycogenosen	75
4.4. Myoklonusepilepsie, Morbus Unverricht (Lafora-Disease)	77
5. Differentialdiagnostik	78
5.1. Differentialdiagnostik der LSK	78
5.2. Differentialdiagnosen zur NCL	80
5.2.1. Krankheiten mit Speicherung von Lipofuszin-Ceroid-ähnlichen Substanzen	80
5.2.2. Intoxikationen chemischer Natur	81
5.2.3. Pflanzliche Intoxikationen	82
5.2.4. Vitamin E-Mangel	83
5.2.5. Lipofuszinose	83
5.2.6. Altersbedingte Speicherung von Lipofuszin	84
5.2.7. Lipodystrophien der Hunde	85
IV Eigene Untersuchungen	86
1. Material und Methodik	86
1.1. Dalmatinerzuchtprogramm	86
1.2. Methodik	86
1.2.1. Durchführung der Hautbiopsie	88
1.2.1.1. Hautbiopsie	88
1.2.1.2. Gehirnbopsie	90
1.2.1.3. Lymphozytenanreicherung	92
1.2.1.4. Histologie und Histochemie	92
1.2.1.5. Biochemie	93
1.2.1.6. Elektronenmikroskopie	94
2. Ergebnisse	95
2.1. Klinik	95
2.2. Biochemie	96
2.3. Pathologie	96
2.4. Histologie und Histochemie	97
2.5. Elektronenmikroskopische Befunde	99
2.5.1. Feinstruktur der Speichersubstanz	99

	Seite
2.5.2.	Qualität und Verteilungsmuster 105
2.5.3.	Gehirnbiopsie 113
2.5.4.	Lymphozyten des peripheren Blutes 113
2.5.5.	Hautbiopsie 115
2.5.5.1.	erwachsener Hunde 115
2.5.5.2.	Welpen - im Alter von 117
2.5.5.2.1.	zehn Tagen 117
2.5.5.2.2.	elf Wochen 119
2.5.5.2.3.	fünf Monaten 121
2.5.5.2.4.	sechs Monaten 121
2.5.5.2.5.	zwölf Monaten 123
V	Diskussion 125
1.	Klinik 125
2.	Pathologie 126
3.	Histologie und Histochemie 126
4.	Elektronenmikroskopie 127
4.1.	Feinstruktur der Speichersubstanz 127
4.2.	Qualität und Verteilungsmuster 128
4.2.1.	ZNS 128
4.2.2.	Organe 130
4.3.	Lymphozyten 131
4.4.	Hautbiopsie 131
5.	Zur Pleomorphie der Speicherungen der caninen NCL 135
6.	Zur Pathogenese der caninen NCL 137
6.1.	Die Speicherung als Ausdruck einer anabolen, extralysosomal gelegenen Stoffwechselstörung 138
6.2.	Die Speicherung als Ausdruck einer katabolen, intralysosomal gelegenen Stoffwechselstörung 139
VI	Zusammenfassung
	Zusammenfassung 141
	Summary 143
VII	Literaturverzeichnis 144
	Lebenslauf 177

I Einleitung und Problemstellung

Erbkrankheiten, zu denen die bei Mensch und Tier vorkommenden lysosomalen Speicherkrankheiten (im weiteren abgekürzt mit LSK) gehören, haben den bestürzenden Umstand an sich, oft plötzlich über die Betroffenen hereinzubrechen. So kommen adulte Verlaufsformen der LSK vor, die sich beim Menschen erst im dritten Lebensjahrzehnt manifestieren, ohne daß zuvor phänotypisch je Anzeichen einer dieser Krankheiten beim Betroffenen bemerkt worden wären. Blindheit, epileptische Anfälle sowie fortschreitende Demenz sind einige der häufigeren Erscheinungsbilder. Da die Erforschung einer Therapie der LSK entweder erfolglos oder, in wenigen Versuchsfällen, soweit gelangt ist, den unweigerlich zum Tod führenden Krankheitsprozeß lediglich zu verlangsamen, muß größtes Gewicht darauf gelegt werden, einerseits die Entstehung solcher Krankheiten zu verhindern, sowie andererseits die Krankheit diagnostisch so früh als möglich zu erkennen.

Wurde 1881 als erste LSK beim Menschen von WARREN TAY die (später so bezeichnete) GM_2 -Gangliosidose genauer beschrieben, so gliedern sich heute die LSK des Menschen im wesentlichen in vier Hauptgruppen, denen zusammengerechnet etwa 40 einzelne Krankheiten (die sich zum Teil weiter untergliedern) zugeordnet werden (HERS et al. 1973).

Bei den Haus- und Zootieren kennt man heute zwölf Krankheitsbilder, die den LSK zuzurechnen sind. Die Erforschung dieser Krankheiten bei Tieren begann wesentlich später als beim Menschen. L. HAGEN berichtete 1953 erstmalig über lipodystrophische Veränderungen im ZNS von zwei English

Setter Hunden. Da diese jenen bei der menschlichen neuronalen Ceroid-Lipofuszinose nach Morphologie, klinischen Erscheinungen sowie Verlauf ähnelten, wurde das Synonym canine Ceroid-Lipofuszinose gewählt. N. KOPPANG begann mit Tieren dieser Hundefamilie 1959 ein umfangreiches Zuchtprogramm. Wesentliche Übereinstimmungen in den Krankheitsbildern bei Mensch und Hund wurden festgestellt. Dies führte zu weitergehenden, teilweise systematischen Versuchen, die LSK in breiterem Umfang am Tier zu erforschen.

Die LSK gehören zur Gruppe metabolischer Krankheiten. Zu ihnen rechnet ARENDT (1980) folgende drei Untergruppen:

- a) Enzymopathien des Lipid- oder Kohlenhydratstoffwechsels. Diese Enzymopathien führen zu Speicherungs dystrophien dadurch, daß in den fixiert oder funktionell postmitotischen sowie fakultativ intermitotischen Zellen die durch den Defekt nicht mehr weiter abbaubaren Zwischenstufensubstrate des Stoffwechsels abgelagert werden. Denn diese Zellen, zu denen auch die Nervenzellen gehören, können die hauptsächlich in den Lysosomen abgelagerten Stoffe nicht durch Exocytose eliminieren. Mitotisch aktive Zellen dagegen entledigen sich dieser Stoffe offensichtlich während der Teilungsvorgänge.
- b) Leukodystrophien, beruhend auf einem durch Enzymopathien bedingten Markscheidenzerfall.
- c) Dystrophien der Transportstrukturen im ZNS, die zu einem Status spongiosus führen: gliale, glioneurale und gliovasale Dystrophien.

Lysosomen wurden zuerst in der Rattenleber an Hand der in ihnen in großen Mengen enthaltenen sauren Phosphatase biochemisch identifiziert. Untersuchungen der

Sedimentationsverhältnisse und des Dichtegradienten zeigten, daß Lysosomen eine von Mitochondrien und Peroxisomen unterscheidbare Gruppe von Zellorganellen bilden, mit denen sie in der "leichten mitochondrialen Fraktion" zusammen vorkommen. Der Name Lysosomen wurde von DE DUVE et al. (1955) einer Gruppe zytoplasmatischer Partikel gegeben, die eine Reihe von hydrolytischen Enzymen enthalten (HERS et al. 1973). So definieren WIESNER und RIBBECK (1978) Lysosomen als "enzymhaltige Zellorganellen in der Größenordnung von 0,5 bis ein Mikrometer, die eine Reihe von Hydrolasen (saure Phosphatasen, Kathepsin, Glukuronidase, Ribonuklease u.a.) enthalten. Ihre unterschiedliche Innenstruktur ergibt sich aus ihrer Verschmelzung mit Phagosomen zu Phagolysosomen und ihrer Funktion als Verdauungssystem der Zelle." ALTMAN et al. (1968) geben an, daß als biochemisches Leitkriterium zur Erkennung lysosomaler Anwesenheit bzw. Schädigung saure Hydrolasen dienen (die allerdings, wenn auch in geringerem Ausmaß, auch an anderen Orten der Zelle vorkommen), übereinstimmend mit dem Konzept von DE DUVE et al. (1966), die die Lysosomen in vier Formen unterteilen. Diese Unterteilung modifizieren HERS et al. (1973) folgendermaßen:

- a) die Primärlysosomen. Sie stammen vom Golgiapparat ab, gehören als "terminale Gegend des glatten ER" zum endoplasmatischen Retikulum. Umgeben sind sie von einer "unit membrane". In ihnen findet der enzymatische Abbau bis zur Beendigung des Katabolismus statt, wobei sie auch andere Stoffwechselprodukte aus dem Zellinnern in sich aufnehmen. Dabei konfluieren sie mit anderen Zellkompartimenten zu Autophagolysosomen. Es entsteht so ein größerer, neuer Typ von Lysosomen:
- b) die Sekundärlysosomen. Von bestimmten Zellen, wie Nierentubuli- und Leberzellen, können die Überbleibsel des lysosomalen Verdauungsprozesses durch Exocytose

aus der Zelle geschleust werden. Die meisten anderen Zellen jedoch sind zur Exocytose nicht fähig. Resultiert nun aus einem lysosomalen Enzymdefekt ein entsprechend schnell anwachsender Berg an nicht mehr weiter abbaubarem Material, entstehen daraus über kurz oder lang katastrophale Folgen für die betroffenen Zellen wie Nerven-, Glia- und Muskelzellen. Ist das sich ansammelnde Material frei löslich, so erscheinen lichtmikroskopisch Bilder einer Vakuolisierung der Zelle, ist es unlöslich, so läßt es sich histochemisch sowie elektronenmikroskopisch näher bestimmen. Auf die lysosomale Natur des Speichermaterials läßt sich schließen, wenn es von einer Membran umgeben ist und dazu eine Aktivität der sauren Phosphatase sich nachweisen läßt. Die betroffenen Zellen atrophieren zusehends von innen heraus.

Der Umstand der progredienten, primär neurologischen Erscheinungsbilder vieler LSK erklärt sich aus der Tatsache, daß die Nervenzelle einerseits äußerst stoffwechselaktiv, andererseits als postmitotische Zelle unfähig ist, sich des Speichermaterials zu entledigen.

Die Frage ist, ob alle LSK wirklich primär lysosomaler Natur sind. Möglich ist, daß an anderen Orten der Zelle sich anhäufende Ablagerungen digestiv in die Lysosomen aufgenommen werden. So finden sich bei manchen LSK Ablagerungen, die frei in der Zelle vorliegen, wobei ungeklärt ist, ob in diesen Fällen nicht die das Material zunächst umgebende lysosomale Membran zerstört wurde.

Bei den meisten der LSK ist es bereits gelungen, die diesen zugrunde liegenden Enzymdefekte aufzudecken. Der allergrößte Anteil dieser Krankheiten beruht auf einem autosomal-rezessiven Erbmechanismus. Bei einzelnen dieser Erkrankungen ist es in die Tat umgesetzt worden, hetero-

zygote Merkmalsträger mittels eines "screening programs" zu erfassen, um so nach Möglichkeit hemmend darauf einzuwirken, daß zwei heterozygote Partner homozygote Nachkommen zeugen. Sind diese Erkrankungen bei heterozygoten Trägern phänotypisch zumeist nicht oder nur geringgradig ausgebildet, da der Defekt am Genlocus der DNS, der für den daraus resultierenden Enzymmangel verantwortlich ist, durch den komplementären Strang überdeckt und so scheinbar repariert werden kann, ist ein homozygoter Träger diesen zumeist infaust verlaufenden Erkrankungen schutzlos ausgeliefert. Die autosomal-rezessiv vererbten LSK können sich in sehr engen Zuchtlinien, wie in den auf bestimmte Merkmale stark selektierten Rassen, schnell über nicht erkannte Träger ausbreiten. Eine frühzeitige Diagnosestellung kann diese Erkrankungsformen in Verbindung mit Vorsorgeuntersuchungen ("screening programs"), wie sie hinsichtlich der Tay-Sachs Erkrankung des Menschen 1979 in 70 Städten in 15 Ländern durchgeführt worden ist (KABACK 1981), eindämmen: Hier ließen sich 250.000 Personen freiwillig testen, wobei sich 10.000 als Träger dieser Erkrankung herausstellten, darunter bei 210 Paaren beide Partner. Bei über 600 Schwangerschaften wurde eine Amniocentese durchgeführt. Davon erwiesen sich 142 Feten als homozygote Defektträger. Auf Wunsch der betroffenen Paare wurde die Schwangerschaft abgebrochen. Es zeigte sich dabei, daß psychosoziale Belastungen für die Betroffenen durch bessere Information der Öffentlichkeit sowie durch Follow-up-Beratungen verringert werden können.

Das Verteilungsmuster der LSK des Menschen zeigt sowohl örtlich als auch populationsmäßig (religiös-ideologisch bedingt) große Unterschiede. Ein höheres Vorkommen findet sich in relativ abgeschlossenen Gruppen, die einen hohen

Grad an Konsanguinität zeigen. So findet sich die neuronale Ceroid-Lipofuszinose besonders häufig in maritimen Ländern (WOLFE et al. 1981), bei Ashkenazy-Juden (ZEMAN 1970) und in Skandinavien. Sie tritt in Skandinavien in einem Verhältnis von 1:25.000 auf, entgegen einer sonst angenommenen Häufigkeit von 1:100.000 (ZEMAN 1970).

Ist auch bei den meisten der LSK, die Ceroid-Lipofuszinose ausgenommen, mittlerweile der ihnen zugrunde liegende Enzymdefekt bekannt, so sind doch bisherige Therapieversuche mittels Substitution des jeweils fehlenden oder defekten Enzyms noch im Anfangsstadium und bisher nicht von nennenswerten Erfolgen gekrönt. Schwierigkeiten bereiten dabei einerseits die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke, die die infundierten Enzymgaben zurückhält, andererseits die Leber, die die exogenen lysosomalen Enzyme aufnimmt und so zu einer extrem kurzen Halbwertszeit des verabreichten Enzyms führt. Auch wenn einerseits die Blut-Hirn-Schranke durch gleichzeitige Injektion von hyperosmolaren Mannit- oder Arabinoselösungen überwunden wurde, andererseits die Abbauprozesse des Enzymes in der Leber durch Setzung cerebraler Luftmikroembolien kurzzeitig ausgesetzt wurden, erklärten die Experimentatoren BRADY et al. (1981) den Status des Enzymtherapieersatzes zur Zeit als ungewiß.

Noch 1970 schreibt ZEMAN, daß zur Etablierung der Diagnose der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose des Menschen eine Gehirnbioptie notwendig sei. Im darauffolgenden Jahrzehnt schälen sich im humanen Bereich für die LSK mehrere Biopsiemöglichkeiten als Diagnoseformen heraus, die, zu- meist zusätzlich zur Hirnbioptie, in Betracht gezogen werden. Im Unterschied zum Menschen stellt die Hirnbioptie beim Hund einen weit größeren Eingriff dar: Das Risiko einer Vollnarkose ist gekoppelt mit einer wesentlich größeren Operationswunde als beim Menschen, da die Gebiete des Gehirnes, die sich am gefahrlosesten hinsichtlich

Spätschäden einer Biopsie anbieten, beim Hund (außer vom Schädelknochen selbst) von einer mehreren Zentimeter dicken Muskelschicht, die freipräpariert werden muß, überlagert sind.

Auf den Menschen bezogen, erklärten erstmalig ARSENIO-NUNES et al. (1981), nachgewiesen an 48 humanen Fällen von LSK, daß Hautbiopsien in Verbindung mit einem kompatiblen klinischen Bild zur Diagnose ausreichend seien.

Problemstellung

Die Diagnostik der NCL ist hauptsächlich auf morphologische und histochemische Aussagen angewiesen, solange der dieser Krankheit zugrunde liegende Enzymdefekt nicht aufgedeckt ist. Galt bislang zur Festigung der klinischen Diagnose der NCL das am lebenden Tier durch Hirnbiopsie gewonnene Material als Mittel der Wahl (KOPPANG 1973,1974), so wurden in den letzten Jahren leichter zugängliche Gewebe biopsiert und als genügend aussagekräftig zur Diagnosestellung angesehen, wie die Haut- oder die Muskelbiopsie (CARPENTER et al. 1972) sowie die Elektronenmikroskopie am Lymphozyten.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in folgende Abschnitte:

- Beschreibung des klinischen, pathologischen und morphologischen Erscheinungsbildes der caninen NCL in einer Dalmatinerzucht.
- Beschreibung der Verteilung und Ultrastruktur des gespeicherten Materials in den einzelnen Hunden mit caniner NCL.
- Untersuchung, ob und inwieweit der Terminus "generalisiert" für das Auftreten der caninen NCL zutreffend ist.

- Vergleich verschiedener bioptischer Eingriffe, die in der Humanmedizin Anwendung finden, auf ihre diagnostische Aussagekraft bei der caninen NCL, auf ihre Durchführbarkeit in der kurativen tierärztlichen Praxis sowie Ermittlung derjenigen Biopsieform, die bei gleichwertiger diagnostischer Aussagekraft den geringsten Eingriff erfordert (entsprechend dem Tierschutzgesetz § 1).

Um eine Weitervererbung der caninen NCL zu verhindern, ist es erforderlich, die Krankheit zu einem Zeitpunkt feststellen zu können, an dem die davon befallenen Tiere noch nicht zur Weiterzucht eingesetzt werden. Die vorliegende Arbeit untersucht Aspekte der morphologisch faßbaren Entwicklung der Krankheit bei jungen Tieren während verschiedener Altersstufen, um darzulegen, ab welchem Alter der Tiere

- a) eine Verdachtsdiagnose
- b) eine gesicherte Diagnose

gestellt werden kann. Diese Diagnose wird mittels der zuvor als optimal ermittelten Biopsieform erstellt.

II Geschichte

Das Grundgerüst der geschichtlichen Erforschung lysosomaler Speicherkrankheiten ist durch ZEMAN (1970) an Hand der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose aufgestellt worden. Dieses Schema beschränkte sich auf die menschlichen Formen der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose. Es wird im folgenden teilweise übernommen. Erweitert wird es auf die geschichtliche Entwicklung der Erforschung bei Mensch und Tier, sowie durch die Einarbeitung erstmaliger Erwähnungen gewisser Techniken, die zum heutigen Kenntnisstand des Gebietes der lysosomalen Speicherkrankheiten entscheidend mit beitrugen.

- 1826 beschreibt O. STENGEL bei zwei Patienten in Norwegen das Vorkommen epileptischer Anfälle und Blindheit ab einem Alter von neun Jahren. Sie sterben mit 20 und 21 Jahren.
- 1881 stellt W. TAY, ein Ophthalmologe aus London, bei einem sechs Monate alten Kind in der Region der Fovea centralis des Auges einen bräunlichroten, nahezu runden Fleck mit weißer Umgebung fest. Vier Monate später werden die Disci atrophisch.
- 1884 Ein zweites befallenes Kind aus derselben Familie wird von TAY beschrieben. Dieses Kind leidet unter Konvulsionen.
- 1887 B. SACHS, ein Neurologe aus New York, beschreibt den Fall eines zwei Jahre alten Kindes, das zunehmend bewegungslos, später blind wurde. In der Fovea centralis findet er einen kirschroten Fleck, der von einer intensiven, grauweißen Trübung umgeben ist. Die Autopsie ergibt ein verringertes Gehirngewicht. Histologisch (VAN GIESON) finden sich abgerundete Pyramidenzellen.

- 1891 UNVERRICHT beschreibt erstmalig die Myoklonusepilepsie beim Menschen.
- 1892 KINGDON erkennt, daß die von TAY und von SACHS beschriebenen Fälle Formen derselben Krankheit darstellen.
- 1896 SACHS schlägt die Bezeichnung "amaurotische familiäre Idiotie" für die zuvor beschriebenen Fälle vor mit folgender Definition: "Eine genetisch bedingte Störung des Nervensystems, herührend von einer Degeneration der Pyramidenzellen mit diagnostischen retinalen Veränderungen."
- 1897 R. D. BATTEN beschreibt zwei Brüder ohne geistige Störungen, deren Erkrankung mit 14 Jahren mit symmetrischer Veränderung der Macula begann.
- 1898 HOLDEN: erste histologische Untersuchung der Augen eines Patienten mit amaurotischer familiärer Idiotie. Die Ganglienzellen sind vergrößert. Stäbchen und Zäpfchen fehlen.
- 1901 HIGIER führt die Bezeichnung Morbus Tay-Sachs ein.
- 1902, SCHAFFER erkennt die Bedeutung des Vorliegens
1905 ballonierter Nervenzellen als das anatomische Indiz der amaurotischen familiären Idiotie und benennt dies den "Schaffer-Spielmeyer-Zellprozeß".
- 1904 MAYOU beschreibt drei Kinder, die mit sechs Jahren blind werden und geistig zurückbleiben. Bei allen finden sich dunkle, rotschwarze Flecken in beiden Maculae.

- 1905 H. VOGT unterscheidet zwei Typen der amaurotischen familiären Idiotie: eine infantile Form oder Morbus Tay-Sachs, sowie eine juvenile Form mit Beginn zwischen vier und 14 Jahren, fundiert durch klinische Beobachtungen.
- 1905 SPIELMEYER berichtet über vier Verwandte mit juveniler Idiotie. Die histologische Untersuchung der Gehirne zeigt eine Akkumulation von Lipopigmenten.
- 1908 JANSKY beschreibt vier Verwandte. Beginn der Erkrankung im vierten Jahr, zunehmend Konvulsionen, Verlust der Sprech- und Gehfähigkeit, Blindheit. Tod mit vier bis sechs Jahren. Auf Grund der schweren cerebellaren Atrophien benennt er diese Fälle als neue Form der infantilen amaurotischen Idiotie.
- 1913 BIELSCHOWSKY beschreibt ebenfalls Fälle schwerer cerebellarer Atrophien. Die amaurotische familiäre Idiotie teilt er in drei Formen auf: juvenil, spät-infantil und Morbus Tay-Sachs.
- 1916 KNOX et al. berichten über den ersten Fall eines (später so benannten) Morbus Niemann-Pick mit kirschrotem Fleck auf der Macula und Erweiterung der kortikalen Neuronen durch Lipide.
- 1917 HUNTER berichtet erstmals über Mucopolysacchariden beim Menschen.
- 1922 BORST bestimmt das Lipopigment in Zellschnitten der Gehirne alternder Menschen als Lipofuscin und stellt dessen Dichtegradienten fest.

- 1925 KUFF definiert eine Spätform der amaurotischen familiären Idiotie an Hand der Fälle von zwei Verwandten mit Beginn der Erkrankung Ende des dritten Dezenniums. Trotz Demenz kein Auftreten von Blindheit. Histologisch werden auch in den Eingeweiden Lipopigmentspeicherungen gefunden.
- 1926 L. PICK unterscheidet zwischen Morbus Gaucher und Morbus Niemann-Pick auf Grund klinischer, morphologischer und histochemischer Studien.
- 1931 SJÖGREN aus Stockholm publiziert detaillierte klinische und genetische Studien über 115 Patienten aus 50 Familien mit juveniler amaurotischer Idiotie in Schweden. Der Beginn der Erkrankung liegt zwischen einem und 19 Jahren. Blindheit beginnt bei den meisten zwischen fünf und acht Jahren. Ein rezessiver Modus der Vererbung wird vermutet.
- 1932 POMPE beschreibt als erster die später nach ihm benannte Glycogenose Typ II beim Menschen.
- 1935 KLENK entdeckt, daß bei der infantilen Form des Morbus Niemann-Pick der Sphingomyelingehalt in den Geweben erhöht ist.
- 1939 KLENK isoliert die "Substanz X" (später als Gangliosid identifiziert), die zwölfmal erhöht war in Gehirnen von Tay-Sachs-Kranken, jedoch nicht in den Gehirnen von Patienten mit juveniler amaurotischer Idiotie.
- 1942 LILLIE et al. entdecken in der Leber von Ratten mit ernährungsbedingter Zirrhose unlösliche Lipopigmente sowie eine autofluoreszierende Substanz.

- 1952 BRANTE weist eine Erhöhung von Gangliosiden in Gehirnen von Patienten mit "Gargoylismus" nach.
- 1953 HAGEN beschreibt eine Erkrankungsform bei zwei English Setter Hunden, die er vergleichbar der amaurotischen Idiotie des Menschen findet.
- 1954 BLACKWOOD et al. weisen beim Menschen Morbus Krabbe nach.
- 1956 RIBELIN et al. berichten über eine Erkrankungsform eines Foxterrierhundes, die sie mit der amaurotischen Idiotie des English Setters vergleichen.
- 1957 WHITTEM et al. berichten über Pseudolipidosisfälle (später Mannosidosis benannt) bei 30 Aberdeen-Angus Rindern.
- 1959 EBERHARD beschreibt einen Hund mit Myoklonusepilepsie.
- 1959 KOPPANG, ausgehend von den English Settern HAGENS, baut ein Zuchtprogramm auf.
- 1960 TERRY et al. entdecken auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen den "membranös-zytoplasmatischen Körper", ein sekundäres Lysosom, das das angehäuften Gangliosid in den neuronalen Perikarya der Gehirne von Patienten mit Morbus Tay-Sachs enthält.
- 1960 ZEMAN et al. weisen auf, daß es sich bei den Lipiden in Neuronen der Gehirne von Patienten mit juveniler amaurotischer Idiotie aller Wahrscheinlichkeit nach um Lipofuszin handelt.

- 1960 ESSNER et al. zeigen, daß die Akkumulation von Lipofuszin in Lysosomen stattfindet.
- 1961 BARDENS beschreibt erstmals die Glycogenose Typ II beim Hund (Morbus Pompe).
- 1961 SVENNERHOLM stellt die Strukturformel des Tay-Sachs GM_2 -Gangliosids auf.
- 1963 ZEMAN et al. beschreiben auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen pleomorphe Organellen, die sich in Nervenzellen des Gehirnes von Patienten mit juveniler amaurotischer Idiotie ansammeln (später als "curvilinear body" bezeichnet).
- 1963 FANKHAUSER beschreibt erstmals die globoidzellige Leukodystrophie (Morbus Krabbe) beim Hund.
- 1963 JATZKEWITZ et al. weisen Anwachsen des GM_1 -Gangliosides in speziellen Formen der infantilen amaurotischen Idiotie nach.
- 1964 WALLACE et al. zeigen die lysosomale Natur der "membranös-zytoplasmatischen Körper" auf bei Morbus Tay-Sachs.
- 1965 CHRISTENSEN beschreibt erstmals die metachromatische Leukodystrophie beim Tier (Nerz).
- 1965 HERS stellt ein Konzept der angeborenen lysosomalen Speicherkrankheiten auf.
- 1965 LYON beschreibt erstmals die Sphingomyelose (Morbus Niemann-Pick) beim Tier (Maus).

- 1966 DURAND zeigt erstmals beim Menschen das Vorkommen der Fucosidose auf.
- 1966 KOPPANG berichtet über 14 English Setter Hunde aus eigener Zucht, die alle an der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose erkrankt sind. Beginn der Erkrankung in jedem Fall in der ersten Hälfte des zweiten Lebensjahres.
- 1967 KARBE beschreibt erstmals die GM_2 -Gangliosidose (Morbus Tay-Sachs) beim Hund.
- 1968 OKADA et al. weisen als Defekt der GM_1 -Gangliosidose einen Mangel der beta-Galactosidase nach.
- 1968 LEVINE et al. isolieren erstmals Ceroid aus den Gehirnen von an neuronaler Ceroid-Lipofuszinose erkrankten Patienten und beschreiben die unterschiedliche Dichte zu Lipofuszin.
- 1968 LAWS weist erstmals das Vorkommen der Glucocerebrosidose (Morbus Gaucher) beim Tier (Schaf) nach.
- 1969 ELSNER et al. diagnostizieren erstmals die juvenile neuronale Ceroid-Lipofuszinose an Hand einer Rektumschleimhautbiopsie.
- 1969 KJELLMAN beschreibt die Mannosidose beim Menschen.
- 1969 OKADA et al. zeigen das Fehlen einer Komponente der Hexosaminidase bei Patienten mit Morbus Tay-Sachs auf.
- 1969 ZEMAN et al. führen den Begriff "Neuronale Ceroid-Lipofuszinose" ein.

- 1970 KABACK diagnostiziert erstmals an Hand der infantilen metachromatischen Leukodystrophie eine lysosomale Speicherkrankheit durch Amniocentese (pränatal).
- 1970 HOLLAND et al. beschreiben die myoklonische Epilepsie beim Hund.
- 1971 WITZLEBEN et al. diagnostizieren an Hand von Lymphozyten die spätinfantile amaurotische Idiotie.
- 1971 BAKER beschreibt erstmals die GM₁-Gangliosidose beim Tier (Katze).
- 1971 BOEHME et al. beschreiben bei der humanen NCL einen dominant vererbten Fall.
- 1971 LÜLLMANN et al. listen durch Arzneimittel induzierte Phospholipidspeicherkrankheiten auf.
- 1972 DOLMAN et al. führen erstmals Hautbiopsien zur Diagnose der spätinfantilen und juvenilen neuronalen Ceroid-Lipofuszinose des Menschen durch.
- 1972 SCHRÖDER untersucht zur Diagnosestellung neuroviszeraler Lipidosen das Knochenmark.
- 1972 CARPENTER et al. führen Muskel- und Hautbiopsien zur Diagnose der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose des Menschen durch.
- 1973 JOOSTEN et al. diagnostizieren an Hand einer Suralnervbiopsie die neuronale Ceroid-Lipofuszinose des Menschen.

- 1973, KOPPANG berichtet ausführlich über die canine
1974 NCL in einer English Setter Zucht.
- 1974 GREEN et al. beschreiben die NCL bei einer Siam-
katze.
- 1974 PATEL et al. berichten über einen p-phenylen-
diaminvermittelten Peroxidasemangel bei English
Settern mit caniner NCL.
- 1974 DOLMAN et al. diagnostizieren die neuronale
Ceroid-Lipofuszinose des Menschen durch Urin-
sedimentuntersuchungen.
- 1975 ANZIL et al. beschreiben ein generalisiertes
Erscheinungsbild der humanen NCL.
- 1975 RAC et al. weisen die canine NCL bei Chihuahuas
nach.
- 1976 JOLLY et al. berichten über die NCL beim Schaf.
- 1977 BURCAR et al. weisen die canine NCL mittels EEG
nach.
- 1977 CUMMINGS et al. beschreiben die canine NCL bei
einem vier Jahre alten Dackel.
- 1977 WOLFE et al. identifizieren Retinoylkomplexe als
autofluoreszierende Komponente des Speichermaterials
der NCL.
- 1977 SCHALM zeigt erstmals beim Tier (Hund) die Muco-
polysaccharidose auf.

- 1978 MILEY et al. stellen auf Grund des klinischen Bildes und des Befundes bei der Untersuchung extraneuraler Gewebe die Diagnose der humanen NCL.
- 1979 BUNDZA et al. beschreiben bei einem Pudel Morbus Niemann-Pick.
- 1979 GOEBEL et al. untersuchen eingehend die Retina von English Settern mit caniner NCL.
- 1979 KABACK führt ein weltweites Screeningprogramm sowie pränatale Untersuchungen zur Diagnose des Morbus Tay-Sachs bei Heterozygoten durch.
- 1980 VANDEVELDE et al. berichten über eine späte Verlaufsform der caninen NCL bei einem Dackel.
- 1981 LEGONIDEC et al. weisen Fälle der NCL beim Pferd nach.
- 1981 LÜLLMANN et al. beschreiben eine generalisierte Lipidosis bei Ratten, hervorgerufen durch Verabreichung von Tamoxifen.
- 1981 JONES weist bei der Ziege die beta-Mannosidose nach.
- 1982 APPLEBY et al. berichten über canine NCL bei Salukis.
- 1982 BICHSEL et al. weisen die canine NCL bei jugoslawischen Schäferhunden nach.
- 1982 GOEBEL et al. beschreiben Speichermaterial in Lymphozyten bei caniner NCL.
- 1982 NIMMO WILKIE et al. beschreiben die canine NCL bei Cocker Spaniel.

- 1982 PAULA-BARBOSA et al. berichten über das Auftreten von Meganeuriten bei NCL.
- 1982 NG YING KIN et al. weisen einen zehnfachen Anstieg von Dolicholen im Urin von humanen NCL-Kranken nach.
- 1982 HARTLEY weist erstmals beim Tier (Hund) die Fuco-
sidose nach.
- 1983 ARMSTRONG et al. führen eine "computerized tomography (CT)" bei English Settern mit caniner NCL durch.
- 1983 ABBOTT et al. weisen die NCL beim Affen (*Macaca fascicularis*) nach.
- 1984 MACLEOD et al. beschreiben eine Möglichkeit, bereits pränatal die humane NCL diagnostizieren zu können.

III Literaturübersicht der caninen NCL unter Einbeziehung anderer, bei Tieren vorkommender LSK

1. Einleitung

Die NCL des Hundes steht im Vordergrund dieser Untersuchung. Da jedoch die Diagnostik dieser Krankheit noch nicht über den Nachweis des Enzymdefekts, der ihr zugrunde liegt, verfügt, müssen die anderen, bereits bei Tieren beschriebenen LSK in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit einbezogen werden. So werden hier, anschließend an die Darstellung der caninen NCL, kurz die LSK, die bisher bei Tieren bekannt geworden sind, vorgestellt. Die umfangreiche Literatur zur humanen NCL wird nur an relevanten Stellen vergleichend in die Untersuchung mit einbezogen, d.h. soweit sie zusätzlich Licht auf die canine NCL werfen kann.

2. Tabelle I Lysosomale Speicherkrankheiten der Tiere (modifiziert nach KITT 1982, CHRISMAN 1982)

Krankheit	Defektes Enzym	Manifestationsorte Mensch	Tier	Vorkommen Tierart
<u>I. Lipidosen</u>				
GM ₁ -Gangliosidose	β-Galaktosidase	ZNS-graue Subst., Leber, Knochen, RES	ZNS-graue Subst., Leber, RES, Retina	Hund, Katze
GM ₂ -Gangliosidose Morbus Tay-Sachs	Hexosaminidase A/B	ZNS-graue Subst., Auge	ZNS-graue Subst., Leber, Auge, RES	Hund, Katze, Schwein
Glucocerebroside Morbus Gaucher	β-Glukocerebro- sidase	ZNS-graue Subst., RES	ZNS-graue Subst., RES, Leber	Hund, Katze
Globoidzellige Leukodystrophie Morbus Krabbe	β-Galaktosidase, Galactosylceramid	ZNS-weiße Subst., PNS	ZNS-weiße Subst., PNS	Hund, Katze
Metachromatische Leukodystrophie	Arylsulfatase A	ZNS-weiße und graue Subst., PNS	ZNS-weiße und graue Subst., PNS	Nerz, Gans, Katze

Tabelle I/2

Krankheit	Defektes Enzym	Manifestationsorte		Vorkommen Tierart
		Mensch	Tier	
Sphingomyelin- Lipidose Morbus Niemann-Pick	Sphingomyelinase A/B	RES, ZNS-graue Substanz	RES, Leber, ZNS- graue Substanz, Retina	Hund, Katze
<u>II. Mukopolysaccharidosen</u>				
Mukopolysaccharidose Typ I, Morbus Hurler -Scheie	alpha-L-Iduronidase	Knochen, Haut, ZNS-graue Subst.	Knochen, ZNS-graue Subst., Kornea, Leber, Milz	Hund, Katze
Mukopolysaccharidose Typ VI, Morbus Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	Knochen, Kornea, (ZNS)	Knochen, Kornea, (ZNS), Leukozyten	Katze
Mannosidose	alpha-Mannosidase (Ziege: β -Mannos.)	Knochen, Leber, ZNS-graue Subst.	ZNS-graue Subst., Leber, Endothel, PNS	Rind, Katze, Ziege

1
22
1

Tabelle I/3
=====

Krankheit	Defektes Enzym	Manifestationsorte		Vorkommen	
		Mensch	Tier	Mensch	Tierart
Fucosidose	alpha-Fucosidase	ZNS-graue Subst., Lymphozyten	ZNS-graue Subst., PNS, Lymphozyten, Fibroblasten	Hund	Hund
<u>III. Glykogenosen</u>					
Typ I Morb. v. Gierke	Glukose-6-phosphatase	Leber	Leber, Herzmuskel	Hund	Hund
Typ II Morb. Pompe	Amylo-1,4-glukosidase	Muskel, Leber, ZNS	Muskel, Leber, Endothel	Hund, Katze, Rind, Schaf	Hund, Katze, Rind, Schaf
Typ III Morb. Cori-Forbes	Amylo-1,6-glukosidase	Leber, Muskel	Leber, Muskel, ZNS-graue Subst.	Hund	Hund
Typ IX Morb. Lewis	Phosphorylase-B-kinase	Leber	Leber	Ratte	Ratte

Tabelle I/4

Krankheit	Defektes Enzym	Manifestationsorte		Vorkommen
		Mensch	Tier	Tierart
<u>IV. Myklonusepilepsie</u>				
Myklonusepilepsie	unbekannt	ZNS-graue Subst., ZNS-graue Subst., ("Lafora-bodies") ("Lafora-bodies")		Hund, Rind (?)
Morbus Unverricht				
<u>V. Ceroid-Lipofuszinosen</u>				
human: infantil	unbekannt	ZNS-graue Subst., ZNS-graue Subst.		Hund, Katze, Rind, 1
spätinfantil	unbekannt	Viscera, PNS	Viscera, PNS	24
juvenil	unbekannt	Muskel, Epithel	Muskel, Epithel	1
adult	unbekannt	Endothelzellen, Lymphozyten, RES	Endothelzellen, Lymphozyten, RES	

I. Lipidosen

GM₁-Gangliosidose

2-10 Jahre

Hund, Katze,
Rind, 2-5 Mon.

Tremor, Ataxie, Erblinden, Kornea-
trübung, Hepatopathie, Dysmetrie

GM₂-Gangliosidose
Morbus Tay-Sachs

3-4 Jahre

Hund, 6 Mon.
Katze, Schwein
1-12 Mon.

Ataxien, Erblinden, Verhaltens-
störungen, Paresen

Glucocerebrosidose
Morbus Gaucher

1 Jahr (ZNS-Form) Hund, 4 Mon.
14-30 Jahre (RES- Katze, 1 Mon.
Form)

progressive Ataxien, Hyperkinesen,
Krämpfe, Opisthotonus

Globoidzellige
Leukodystrophie
Morbus Krabbe

3-6 Mon.

Hund, 3-6 Mon.
Katze, 1-2 Mon.

progressive Ataxie, Hypometrie,
Paresen, Verhaltensstörungen,
Tremor, Sehverlust

Metachromatische
Leukodystrophie

2-6 Jahre

Nerz, 1-5 Mon.
Katze, 1 Mon.

progressive Ataxie, Krämpfe,
Opisthotonus

Tabelle I/6
=====

Krankheit	Manifestationszeit Mensch	Tier	Klinisches Bild bei Tieren
Sphingomyelin-Lipidose	1-2 Jahre	Hund, 5 Mon.	Ataxien, Tremor, Hypermetrie, Gleich-
Morbus Niemann-Pick		Katze, 2-4 Mon.	gewichtsstörungen, Hepatosplenomegalie
<u>II. Mucopolysaccharidosen</u>			
Mucopolysaccharidose Typ I	1-4 Jahre	Hund, 6 Mon.	Skelettdeformation, Luxationen,
Morbus Hurler-Scheie		Katze, 10-16 Mon.	Brachycephalie, Korneatrübung, Hepatosplenomegalie, Taubheit
Mucopolysaccharidose	1-9 Jahre	Katze, 6 Wo.	Skelettdeformation, Brachycephalie
Typ VI, Morbus Maroteaux-Lamy			Korneatrübung, Bewegungsstörungen
Mannosidose	1-9 Jahre	Katze, ab Geburt Rind, 1-5 Mon. Ziege, ab Geburt	Ataxie, Tremor, Festliegen, Hepa- tomegalie, Skelettdeformation
Fucosidose		Hund, 10-12 Mon.	progressive Ataxien, Tremor

Tabelle I/7

Krankheit	Manifestationszeit	Klinisches Bild bei Tieren
	Mensch	Tier
<u>III. Glykogenosen</u>		
Typ I Morb. v. Gierke	erste Leb.-Wo.	Hund, 6-12 Wo. Hepato/Kardiopathie, Hyperlipämie
Typ II Morb. Pompe	1-3 Jahre	Hund/Katze/ Schaf, 6-9 Mon. Kardiomegalie, Muskelschwäche
Typ III Morb. Cori-Forbes	?	Hund, 2-24 Mon. Hepatopathie, Muskelschwäche, Diarrhoe
Typ IX Morb. Lewis	?	Ratte, erste Wo. Hepatopathie
<u>IV. Myoklonusepilepsie</u>		
Myoklonusepilepsie	20-50 Jahre	Hund, 5 Mon.- 12 Jahre, Rind? Depression, Hyporeflexie, Somnolenz, myoklonische Epilepsie
<u>V. Ceroid-Lipofuszinosen</u>		
infantil	8-24 Mon.	Hund, 4-15 Mon. (≙ juv) { Ataxien, Blindheit, Wesensverän- derungen, Krämpfe, Muskelspasmen, Kachexie, Dehydratation, Apathie, Absenzen
spätkinfantil	2-5 Jahre	Hund, 4-5 Jahre (≙ adult)
juvenil	3-8 Jahre	Katze/Schaf, 9-12 Mon.
adult	Erwachsenenalt.	Pferd, 1 Jahr Affe, 2 Jahre

3. Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL)

Erbgang: autosomal-rezessiv, adulte Formen zum Teil auch
autosomal-dominant (BOEHME et al. 1971)

Enzymdefekt: unbekannt

Häufigkeit: beim Menschen 1:100.000, regional häufiger vor-
kommend (ZEMAN 1970)

3.1. Formen der NCL beim Menschen (ZEMAN et al., 1970)

infantil,	Morbus Hagberg-Santavuori
spätinfantil,	Morbus Jansky-Bielschowsky
juvenil,	Morbus Spielmeyer-Sjögren (Morbus Batten-Vogt)
adult,	Morbus Kufs

Die infantile NCL des Menschen beginnt mit sichtbaren Krankheitserscheinungen zwischen dem achten und dem 24. Lebensmonat. Zunehmend bilden sich Hypotonien, Ataxien, Myoklonien, eine Verschlechterung des Sehens sowie manchmal zerebrale Anfälle aus. Frühzeitig erfolgt Erblinden, etwas später zeigen sich spastische Zustände. Exitus tritt ab dem fünften Lebensjahr ein.

Die spätinfantile NCL des Menschen zeigt erste Krankheitserscheinungen zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr in Form von therapieresistenten zerebralen Anfällen. Es folgen rasche fortschreitende Demenz, Myoklonien sowie Verlust von motorischen Fähigkeiten. In späteren Stadien tritt Verlust der Sehfähigkeit ein. Zum Exitus kommt es zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr.

Bei der juvenilen NCL des Menschen treten Sehverschlechterung sowie progrediente Demenz als erste Krankheitserscheinungen zwischen dem dritten und achten Lebensjahr auf. Zerebrale Anfälle und spastische Erscheinungen folgen. Exitus tritt zwischen dem 14. und dem 20. Lebensjahr ein.

Die adulte NCL des Menschen zeigt im Erwachsenenalter schleichenden Beginn bei unterschiedlicher Symptomatologie. Erste Krankheitserscheinungen sind häufig Demenz, zerebrale Ataxien, Hyperkinesien sowie Myoklonien. Später treten zerebrale Anfälle hinzu. Hier machen sich keinerlei Anzeichen von Sehstörungen bemerkbar.

Im Kindes- und Jugendalter treten vereinzelt atypische Fälle der NCL des Menschen mit sehr unterschiedlichem Krankheitsbild auf (GREENWOOD et al. 1978).

3.2. Die canine NCL

Die NCL ist bei folgenden Tierarten beschrieben worden:

I.) beim Hund:

- English Setter (HAGEN 1953; KOPPANG 1959, 1962, 1965, 1969, 1973/1974, 1982; ARMSTRONG et al. 1982; PATEL et al. 1974; PRITCHARD et al. 1983; GOEBEL et al. 1979 a, 1979 b, 1982)
- Foxterrier-Cocker Spaniel-Mix (RIBELIN et al. 1956)
- Cocker Spaniel (FANKHAUSER 1965; NIMMO WILKIE et al. 1982)
- Dackel (CUMMINGS et al. 1977; VANDEVELDE et al. 1980)
- Chihuahua (RAC et al. 1975)
- Saluki (APPLEBY et al. 1982)
- Jugoslawischer Schäferhund (BICHSEL et al. 1982)
- Dalmatiner (DAHME 1982)
- Terriermix (HOOVER et al. 1984)

II.) bei der Katze:

- Siamkatze (GREEN et al. 1974)
- (ohne nähere Rassenangabe: PRITCHARD et al. 1983)

III.) beim Pferd:

- (HARTLEY et al. 1982; LEGONIDEC et al. 1981)

IV.) beim Rind:

- Ayrshire und Friesian (BRADLEY et al. 1982)

V.) beim Schaf:

- Southhampshire (JOLLY 1976; JOLLY et al. 1980; ARMSTRONG et al. 1980)

VI.) beim Affen:

- Macaca fascicularis (ABBOTT et al. 1983; JASTY et al. 1984)

3.2.1. Klinische Erscheinungen der NCL

3.2.1.1. beim Hund

NCL-homozygote English Setter zeigten erste Krankheitserscheinungen ab einem Alter von zwölf bis 14 Monaten. Erste Konvulsionen traten im Alter von 17 bis 21 Monaten auf. Das Sehvermögen war reduziert und zunehmende Abstumpfung machte sich bemerkbar. Die Vitalität der Hunde nahm ab. Ihr Benehmen veränderte sich. Mit 15 bis 18 Monaten wurde der Gang zunehmend steifer. Erste Konvulsionen und Ataxien traten auf. Tiere, die älter als 18 Monate waren, zeigten Muskelspasmen. Sie knirschten mit den Zähnen und entwickelten tonisch-klonische Spasmen. Der Kontakt mit der Umgebung nahm zunehmend ab. Gewichtsverlust und Dehydrierung trotz gesteigerten Appetits machte sich bemerkbar. Oft starben die Tiere an akutem Herzversagen. Am Auge waren keine Veränderungen zu sehen, auch nicht in der Papilla optica oder am Augenhintergrund. Die Pupillarreaktion war im letzten Lebensmonat verzögert. Hunde, die älter als 18 Monate waren, konnten vergrößerte Lymphknoten aufweisen. Ihr Fell erschien fettig. Keiner dieser Hunde wurde älter als 26 Monate (KOPPANG 1970, 1973/1974, 1982; ARMSTRONG et al. 1982)

Ein weiblicher und ein männlicher Chihuahua zeigten fortschreitende Blindheit, Wesensveränderungen, Gewichtsverlust und neurologische Störungen wie Inkoordination, Tremor des Kopfes und andauerndes Anheben des Hinterbeines. Einer dieser Hunde wies den Verlust des Pupillar- sowie Augenschutzreflexes auf. Die Symptome dieser 22 und 24 Monate alten Hunde verschlimmerten sich über eine Periode von vier Wochen. Sie wurden euthanasiert (RAC et al. 1975).

Eine viereinhalb Jahre alte Dackelhündin wies zunehmend abnormaler werdenden Gang, Ataxien, Kopftremor, Nystagmus, Facialis-zuckungen und Verlust von Reflexen auf. Eine ophthalmoskopische Untersuchung ergab keinerlei Abweichungen von der Norm (CUMMINGS et al. 1977). Eine sieben Jahre alte Langhaardackelhündin zeigte gelegentlich epileptiforme Anfälle, die nicht auf eine Therapie mit Antiepileptika ansprachen, Wesensveränderung, Polyphagie und Polydipsie. Die Veränderungen schritten langsam voran (VANDELDELDE et al. 1980).

Zwei jeweils zwei Jahre alte Salukihunde, männlich und weiblich, aus verwandten Würfen stammend, zeigten zunehmende Anzeichen von Hyperästhesie, Inkoordinationen und Blindheit ab einem Alter von einem Jahr. Sie wiesen schließlich Parese der Nacken- und Gliedmaßenmuskulatur und rudernde Bewegungen bei Unfähigkeit, trotz Stützung zu stehen, auf. Ein Wurf der Hündin zeigte von sieben Welpen zwei klinisch affizierte Tiere (APPLEBY et al. 1982).

Ein männlicher jugoslawischer Schäferhund zeigte in einem Alter von sechs Monaten den Beginn folgender, langsam fortschreitender Symptomatik: Zittern, Anzeichen von Absenzen, panikartige Anfälle und intermittierendes Kreisen. Mit 23 Monaten verweigerte er den Gehorsam, ging Treppen weder hinauf noch hinunter, ließ eine Einschränkung seiner Seh-

kraft erkennen, zeigte zögernde Kaubewegungen, erschrak leicht und war aggressiv. Der Pupillarreflex war erhalten. Nach schwerer Apathie und Tachykardie trat der Exitus ein. (BICHSEL et al. 1982).

Ein 18 Monate alter männlicher Cocker Spaniel zeigte zunehmend Schwierigkeiten beim Gehen, Irritationen, Ataxien, verfiel zeitweise in einen hasenähnlichen, hoppelnden Gang sowie in ein Knirschen mit den Kinnbacken und zeigte Tendenzen zu beißen. Er wies eine Schwäche der Vordergliedmaßen beim Aufstehen sowie der Hintergliedmaßen beim Gehen auf glatten Böden auf. Die propriozeptiven Reflexe waren vermindert (NIMMO WILKIE et al. 1982).

Ein männlicher Terriermix wies ab einem Alter von vier Monaten eine progressiv ansteigende Tendenz zur Aggressivität auf. Kreisbewegungen und Tremor des Kopfes traten auf. Mit neun Jahren wurde der Hund euthanasiert (HOOVER et al. 1984).

Das Elektroenzephalogramm zeigte bereits ab einem Alter von sechs Monaten bei einem English Setter mit NCL Abnormalitäten auf, bevor klinisch die Symptome der NCL sich ausgebildet hatten. Langsame "High voltage"-Wellen mit spitzen Ausschlägen zeigten sich, wurden im Krankheitsverlauf zunehmend disorientierter, bis sie sich schließlich der isoelektrischen Linie annäherten. Typisch deshalb für das Endstadium der NCL war ein EEG mit niedriger Amplitude (BURCAR et al. 1977; ARMSTRONG et al. 1982).

3.2.1.2. bei der Katze

Eine 22 Monate alte männliche Siamkatze zeigte zunehmend intermittierende Krämpfe, Photophobie, Hyperästhesie und Speicheln. Die Konvulsionen führten nach drei Wochen rasch zu Koma und schließlich zum Tod des Tieres (GREEN et al. 1974).

3.2.1.3. beim Schaf

Beginnend mit neun bis zwölf Monaten zeigten sich bei Southhampshire Schafen als erste Krankheitserscheinungen Verhaltensstörungen: Die Tiere grasteten abseits, trotteten hinter der Herde her, hatten beim Fressen Schwierigkeiten und waren schwer zu handhaben. Sie wiesen motorische Dysfunktionen auf. Spontan einsetzende Perioden des Kopfnickens, Knirschens mit den Kinnbacken sowie Zuckungen der Augenlider, Ohren und Lippen traten bei all diesen Schafen auf. Sie waren blind. Der Augenschutzreflex war nicht erhalten. Die Pupillen waren weit. Der Pupillarreflex erfolgte verlangsamt. Bei zweien der sechs untersuchten Schafe fand sich ophthalmoskopisch eine leichte Atrophie der retinalen Blutgefäße (JOLLY et al. 1980).

3.2.1.4. beim Affen

Zwei *Macaca fascicularis* wiesen keinerlei klinische Anzeichen auf, die auf die NCL zurückzuführen gewesen wären (JASTY et al. 1984). Ophthalmoskopisch war der Befund normal (ABBOTT et al 1983).

3.2.1.5. beim Pferd

Ein fünf Jahre altes Pferd zeigte mehrere Jahre lang zunehmende zerebellare Schäden. Ein sieben Jahre altes Pferd zeigte seit einem Jahr diese Schäden (HARTLEY et al. 1982). Neben Ataxien und Inkoordinationen, besonders der hinteren Gliedmaßen schleifte das Pferd die Hufspitzen beim Gehen nach. Die zunehmende Inkoordination führte schließlich zu einem Unvermögen zu gehen. Die ersten Krankheitserscheinungen traten bei Pferden frühestens im Alter von einem Jahr auf (LEGONIDEC et al. 1981).

3.2.1.6. beim Rind

Bei fünf Ayrshire und vier Friesian Rindern fiel eine abnormale Pigmentierung der Haut auf. Bei den betroffenen Rindern der Ayrshirerasse waren die braunen Flecken der Haut dunkler als normal. Die weißen Flecken erschienen leicht gelblich. Bei den Tieren der Friesianrasse waren die schwarzen Areale bräunlich und die weißen Areale erschienen ebenfalls leicht gelblich verfärbt. Ansonsten waren diese Tiere klinisch unauffällig (BRADLEY et al. 1982).

3.2.2. Morphologie der caninen NCL

3.2.2.1. Makroskopischer Befund

Bei kranken English Settern werden Duraverknöcherung, Atrophie und Verfestigung des Gehirnes, Dilatation der III. und IV. Ventrikel sowie gelblich-braune Verfärbung des Cortex, besonders der Basalkerne, neben erweiterten Ventrikeln gefunden. Gegenüber dem Gehirn eines gesunden English Setters wiegt das eines kranken Tieres nur noch 60%. Diese Veränderungen sind im Endstadium der caninen NCL zu sehen. Jüngere English Setter (zwölf Monate) zeigen nur eine leichte Schwellung und Gelbverfärbung der Lymphknoten. Die Tiere sind dehydriert und verhältnismäßig schlank (KOPPANG 1970, 1973/1974, 1982; ARMSTRONG et al. 1982).

Diese Befunde decken sich mit humanen Fällen der NCL (ZEMAN 1976) sowie Befunden bei Dackeln (CUMMINGS et al. 1977; VAN-DEVELDE et al. 1980), beim jugoslawischen Schäferhund (BICHSEL et al. 1982), beim Terriermix (HOOVER et al. 1984) sowie beim Schaf (JOLLY et al. 1980). Die Gehirne der kranken Salukis (APPLEBY et al. 1982) sowie der Chihuahuas (RAC et al. 1975) sind als makroskopisch unauffällig beschrieben.

Eine Verdünnung des Septum pellucidum fällt beim Schaf (JOLLY 1976) auf. Eine gelbliche bis gelblichbraune Verfärbung der Viszera wird, in Übereinstimmung mit Befunden beim Menschen (ZEMAN 1970), beim Cocker Spaniel (NIMMO WILKIE et al. 1982) beschrieben. Das Kleinhirn eines Pferdes ist atrophisch (LEGONIDEC et al. 1981; HARTLEY et al. 1982). Bei kranken Rindern zeigt sich, neben der Hautpigmentierung, eine dunkelbraune, gleichmäßige Verfärbung besonders des Herzmuskels, der Nebennierenrinde sowie in unterschiedlichem Maße - am stärksten im Massetermuskel - in der Skelettmuskulatur (BRADLEY et al. 1982).

3.2.2.2. Histologie und Histochemie

3.2.2.2.1. Zentrales und peripheres Nervensystem

Die zunehmenden Veränderungen der Neuronen der mit NCL befallenen English Setter werden folgendermaßen beschrieben (KOP-PANG 1973, 1974): Zunächst findet eine Kontraktion des Nucleus statt. In ihm bilden sich Gebiete verklumpten Materials. Die Nucleoli werden kleiner. Rarefizierung des Neuropils führt zur Vergrößerung des Extrazellularraumes. Die Dentrizenzahl reduziert sich. Zunehmend zeigen sich astrozytäre Prozesse. Ab einem Alter von drei Monaten enthalten etwa 30% aller Neuronen eine signifikante Menge an autofluoreszierenden Lipopigmenten. Diese Menge hat bei vier bis fünf Monate alten Hunden zugenommen, zudem ist die Autofluoreszenz der Lipopigmente stärker und stabiler geworden. Sie läßt sich nun auch an entparaffinierten Schnitten nachweisen. Ab einem Alter von sechs Monaten enthalten fast alle Neuronen zumindest einige Pigmentgranula. Sind diese Granula in der Zelle zunächst focal gelagert, verteilen sie sich ab einem Alter von zwölf Monaten über die gesamte Zelle. Kernpyknose, Abrundung des Zelleibes sowie Verlust der

Nisslschen Schollen tritt in diesen Neuronen ein. Ein zunehmender Verlust der Neuronen tritt ab einem Alter von zwölf bis 14 Monaten ein, dahin führend, daß mit 20 bis 24 Monaten viele Bereiche der grauen Hirnsubstanz, besonders die Kleinhirnrinde, von Neuronen entleert erscheinen. Die Purkinjezellen bleiben selbst bei älteren Hunden intakt. Bei 20 Monate alten Hunden sind die Pigmentgranula zum Teil aus den Neuronen verschwunden und erscheinen in Astrozyten, Endothelzellen und Makrophagen des ZNS. In Neuronen des PNS zeigt sich bis zu einem Alter von zwölf Monaten dieselbe Entwicklung. Ab da erscheint es, als sei hier ein Punkt der Stabilisation erreicht; hier findet kein Zelluntergang statt. Nervenzellen der Retina weisen, trotz zahlreicher Akkumulation von Pigmentgranula, geringe degenerative Erscheinungen auf. Die sensorischen Elemente der Retina bleiben erhalten.

Bei der caninen NCL der Dackel ist ein Teil der Neuronen geschwollen, die jeweiligen Kerne randständig. In ihrem Zytoplasma liegt feines, granuläres Speichermaterial. Gliosis tritt auf. Die Veränderungen finden sich überall im ZNS, besonders im Lobus piriformis, im Corpus amygdaloideum, im Claustrum, im Putamen, im Ammonshorn sowie in der Kleinhirnrinde (VANDEVELDE et al. 1980). Bei diesen Dackeln ist im Kleinhirn besonders die Granulazellschicht durch Atrophie betroffen, die Granulazellen enthalten Speichermaterial, während die Purkinjezellen unversehrt sind und wenig Speichermaterial enthalten. Im Gegensatz dazu zeigen andere Dackel einen ausgebreiteten Verlust der Purkinjezellen (CUMMINGS et al. 1977). Der pyknotische Zellkern der überlebenden Purkinjezellen ist durch Akkumulation von Speichermaterial im Zytoplasma an den Rand gedrängt. Hier ist die Granulazellschicht weitgehend unversehrt. Viele Zellen des Kleinhirnes sind vakuolisiert,

dadurch zum Teil vergrößert. Diese (von CUMMINGS et al. 1977 beschriebenen Befunde lassen sich ebenfalls bei Chihuahuas (RAC et al. 1975), bei Salukis (APPLEBY et al. 1982) und beim Cocker Spaniel (NIMMO WILKIE et al. 1982) nachweisen. Letzterer weist außerdem große Mengen an gespeichertem Material in den Vestibularkernen, im Nucleus ruber sowie in den Dorsal- und Ventralhörnern des Rückenmarkes auf. Der beschriebene jugoslawische Schäferhund (BICHSEL et al. 1982) zeigt wiederum einen stärkeren Befall der Purkinjezellen. Dieser weist zudem eine Fibrose der Meningen bei starker Astrogliosis und Atrophie des cerebellaren Cortex auf. Die Verteilung des Speichermaterials betrifft bei dem Terrier-mix (HOOVER et al. 1984) die Neuronen im ganzen Hirn. Besonders starke Akkumulation findet sich in den Neuronen des Hippocampus sowie des seitlichen Cortex, stark im Frontalcortex, im Cerebellum und in den medullo-vestibulären Kernen. Makrophagen sind ebenfalls mit Speicherungen beladen. Teilweise liegt Verlust der Neuronen vor. Perivaskuläre Ansammlungen von Gitterzellen treten auf.

Verlust der Nisslschen Schollen, Schwellung und Vakuolisierung eines Teiles der Neuronen sind in allen eingehenden histologischen Untersuchungen caniner NCL beschrieben. Ähnliche Befunde finden sich beim Schaf (JOLLY 1976; JOLLY et al. 1980), bei der Katze (GREEN et al. 1974), beim Affen (JASTY et al. 1984) sowie beim Pferd (LEGONIDEC et al. 1981; HARTLEY et al. 1982).

Im Unterschied zum Befund bei English Settern, zeigt die Retina von Schafen mit NCL eine schwere Atrophie der Stäbchen- und Zapfenschicht sowie der äußeren Körnerschicht. Die Zellen dieser Schichten sowie die Neuronen der Ganglienzellschicht und des Pigmentepithels enthalten Lipopigmentansammlungen (JOLLY et al. 1980).

Beim Menschen wird bei der spätinfantilen Form der NCL eine gleichstarke Verteilung des Speichermaterials in Neuronen, Oligodendro- und Astroglia, Endothelzellen und Perizyten des Gehirnes beschrieben, im Unterschied zur juvenilen Form der humanen NCL, bei der eine unterschiedlich starke Einschlu h ufigkeit (am dichtesten in Neuronen, mäßig dicht in Oligodendro- und Astroglia, geringgradiges Auftreten in Endothelzellen und Perizyten) zu verzeichnen ist (MARTIN et al. 1974).

3.2.2.2.2. Extraneural

Intrazytoplasmatisches, granuläres Speichermaterial sowie Vakuolisierung weisen viele Zellarten auf. Bei English Settern findet sich in den Viszera folgende Verteilung: In den Nieren zeigen sich ab einem Alter von sechs Monaten in Zellen der Henleschen Schleifen, zum Teil auch in anderen Arealen, kleine Ansammlungen Pigment, die mit dem Alter kranker Tiere nicht zunehmen. Der Gehalt der Leberzellen an Speichermaterial ist sehr gering. In Pankreasepithelzellen finden sich ab einem Alter von sechs Monaten geringe Mengen Pigment. In Epithelzellen der Prostata zeigt sich eine mit dem Alter der Tiere stark akkumulierende Speicherung von Pigment. Im gastrointestinalen Trakt zeigt sich, außer in den Neuronen des Auerbachschen und Meissnerschen Plexus, in glatten Muskelzellen Speichermaterial. In manchen Epithelzellen der Lungenbronchien finden sich bei Tieren, die jünger als sechs Monate sind, Speichermaterial. In Nebennieren, Parathyroidea, Schilddrüse und Speicheldrüsen f llt das Auftreten von Speichermaterial zusammen mit dem der klinischen Erscheinungen. In Milz und Lymphknoten findet sich autofluoreszierendes Speichermaterial sowohl in gesunden wie in kranken Tieren kurz nach der Geburt, mit dem Alter akkumulierend. In kranken Tieren ist die Menge des Speicher-

materials bedeutend größer. Im Herzmuskel erscheinen Pigmentgranula ab einem Alter von sechs Monaten, im Skelettmuskel mit dem Einsetzen der klinischen Symptome. In der Haut zeigt sich Speichermaterial in Haarfollikeln sowie in einigen Epidermalzellen (KOPPANG 1973, 1974). Beim Cocker Spaniel zeigt sich in glatten Muskelzellen der Viszera sowie der Arterienwand gelbbraunes Pigment (NIMMO WILKIE et al. 1982). In der Milz von Chihuahuas (RAC et al. 1975) liegt intra- wie auch extrazelluläres granuläres Speichermaterial vor. Eine ähnlich generalisierte Substratspeicherung wie die beim English Setter beschriebene ist bei NCL-kranken Schafen aufgelistet. Betonung wird hier darauf gelegt, daß in vielen epithelialen Geweben, in unterschiedlichsten Zellarten, Speichermaterial nachgewiesen werden kann. Beim Schaf erfolgt der Nachweis von Speichermaterial in der Haut bereits bei vier bis fünf Monate alten Tieren (JOLLY et al. 1980).

Bei der humanen NCL weisen Lymphozyten Vakuolisierung auf. Neutrophile Granulozyten zeigen eine azurophile Hypergranulation (STROUTH et al. 1966). Im Knochenmark lassen sich bei der humanen NCL große, seeblaue, vakuolisierte Histiozyten nachweisen (MILEY et al. 1978). Lymphozyten von English Settern zeigen ebenfalls Vakuolisierung (GOEBEL et al. 1982).

3.2.2.2.3. Histochemie

Die gespeicherte Substanz bei der NCL weist gelborangene bis gelbgrüne Autofluoreszenz, mit Maxima bei 350 nm sowie 435 nm, auf (SIAKOTOS et al. 1970). Sie ist PAS-positiv¹⁾, färbt sich mit Luxol blau, mit Sudan Schwarz B schwarz, mit Ölrot O blaßrot und mit Hämatoxylin-Eosin sowie Massontri-

1) PAS = Perjodsäure-Schiffsche Reagenz

chrom gelb an (ZEMAN et al. 1970). Die Anfärbbarkeit des Speichermaterials stimmt bei der humanen NCL mit der caninen NCL (NIMMO WILKIE et al. 1982; KOPPANG 1973, 1974; VANDEVELDE et al. 1980; HOOVER et al. 1984) sowie der anderer Tierarten (JOLLY 1978; JOLLY et al. 1980) überein.

3.2.2.3. Elektronenmikroskopische Untersuchungen

3.2.2.3.1. Zentrales Nervensystem

English Setter im Alter von zwei Tagen zeigen außer Pigmenteinlagerungen in den Zellen keine weiteren Zellschäden. Im Zytoplasma befinden sich Gebiete mit größerer Dichte, die ein granuläres oder fast homogenes Muster aufweisen. Diese Gebiete messen weniger als einen Mikrometer im Durchmesser und sind nicht unbedingt in Nachbarschaft von Zellorganellen zu finden. Diese Strukturen sind in gleichalten Kontrolltieren nicht vorhanden. Typische membrangebundene Ceroidkörper sind in Gehirnnervenzellen selten, häufiger in Neuronen des Rückenmarkes zu finden. Sie sind klein (0,1 bis ein Mikrometer) und zeigen ein fingerabdruckähnliches Muster. In glialen oder vaskulären Zellen finden sich keine Pigmenteinschlüsse.

English Setter im Alter von zweidreiviertel bis zwölf Monaten mit caniner NCL zeigen ebenfalls keine Anzeichen von Zellschädigungen auf. Die Pigmentkörper nehmen mit steigendem Alter an Größe und Anzahl zu. Auch hier sind Gebiete verdichteter zytoplasmatischer Strukturen vorhanden, die membranös oder granulär erscheinen können. Die Anzahl der Zellorganellen verringert sich bei anwachsender Pigmenteinschlußgröße und -anzahl. Diese zunehmende Akkumulation wird in nahezu allen Nervenzellen des ZNS gesehen. Die Zellen selbst vergrößern sich nicht, sondern die Menge des Zytoplasmas wie der Zellorganellen nimmt dabei ab. Neuronen des Ventralhorns enthalten bei zwölf Monate alten kranken Hunden noch am meisten Zytoplasma.

In einem Alter von zwölf bis 25 Monaten finden sich zunehmend neuronale Zellschäden sowie Zelltod. Die Pigmenteinlagerungen sind bis zu sieben Mikrometer groß. Zunächst liegt eine Kontraktion des neuronalen Nukleus vor, der große Gebiete verklumpten Kernmaterials enthält. Die Nukleoli werden kleiner, das Neuropil erscheint zunehmend rarefiziert. Bei 20 Monate alten Hunden sind viele Zellen der grauen Substanz des Gehirnes zugrunde gegangen, während die Rückenmarksneuronen kaum Anzeichen von Schädigungen aufweisen. Die meisten der Granulazellen des Kleinhirnes sind verschwunden, andere weisen einen pyknotischen Kern auf. Die Pigmentgranula dieser Zellen sind reduziert. In Astrozyten und Endothelzellen, gelegentlich auch in Makrophagen, erscheinen sie in großer Menge. Trotz Akkumulation von Einschlüssen erscheinen die Astro- und Oligodendrozyten selbst gesund. Akkumulation findet sich zudem in Astro- und Oligodendrozyten der weißen Substanz sowie im Fasciculus opticus. Retinale Nervenzellen weisen dieselben Pigmenteinschlüsse auf. Hier zeigen die Ganglienzellen Verklumpung des Zellkerns sowie Verlust von Zytoplasma.

Die feinen Strukturen der Einschlüsse sind je nach Tier sowie Lokalisation sehr verschieden. Im Laufe der Krankheit verändern sich die jeweiligen Muster jedoch nicht. Die häufigsten Strukturen bestehen aus sich schlängelnden, fünfschichtigen Membranen: "curvilinear bodies". Andere erscheinen fingerabdruckähnlich: "fingerprint bodies". Daneben kommen noch scherenqitterartig ineinander verschränkte Membranen in bestimmten Gebieten des Gehirnes (Bulbus olfactorius, Dienzephalon, einige extraaxiale Neuronen und extraneurale Zellen) vor: "cristalloid bodies". Die Membranen selbst bestehen aus fünf Schichten, deren mittlere sehr dicht ist, die jeweils sie begrenzenden zwei Schichten weniger dicht. Die Dicke der Membranen beträgt etwa 12 nm (KOPPANG 1973, 1974; ARMSTRONG et al. 1982).

Beim Dackel mit caniner NCL (VANDEVELDE et al. 1980) finden sich, besonders im Ammonshorn, zytoplasmatische Einschlüsse mit tri- oder pentalamellärer Schichtung der Membranen. Das Neuropil der Umgebung ist stark vakuolisiert und enthält viel fibrilläre Astrozyten. In glialen und mesenchymalen Zellen des ZNS liegt hier kein Speichermaterial vor. Bei anderen Dackeln mit caniner NCL (CUMMINGS et al. 1977) werden sechs verschiedene Grundmuster der Einschlüsse beschrieben: Außer pleomorphen Lipidkörpern ähnlichen Einschlußmustern mit homogenen Vakuolen treten Zebra Körper, granuläre Körper, zusammengesetzte Körper, lysosomenähnliche Körper, Lipofuszingranula sowie membranöse zytoplasmatische Körper auf. Die Größe der Einschlüsse liegt bei 0,4 bis 2,2 Mikrometer im Durchmesser. Das Neuropil zeigt einen Status spongiosus. Sowohl gliale wie auch neurale Elemente sind betroffen. Makrophagen und Phagozyten sind vakuolisiert und enthalten, allerdings selten, membranöse Profile sowie granuläres Material.

Salukihunde mit caniner NCL zeigen im Zytoplasma ihrer Neuronen Massen laminarer Einschlüsse, die manchmal als Muster Wirbel oder fingerabdruckähnliche Gebilde aufweisen, manchmal dem Querschnitt gestapelter Platten ähneln. Die Einschlüsse sind von einer Membran umgeben (APPLEBY et al. 1982).

Ein Cocker Spaniel weist membrangebundene Lysosomen auf, die laminierte Strukturen, amorphes Material und dichte Granula enthalten (NIMMO WILKIE et al. 1982). Derselbe Befund wird bei einem Terriermix (HOOVER et al. 1984) beschrieben.

Siamesische Katzen zeigen im Zytoplasma der Purkinjezellen fibrilläres Material, das eine ähnliche Struktur aufweist

wie die der "unit membranes". Das fibrilläre Material ist von keiner Membran umhüllt (GREEN et al. 1974).

In Neuronen und Makrophagen von zwei Pferden mit NCL liegen Pigmentansammlungen vor, die aus membrangebundenen oder auch freien Granula mit dichtem Material bestehen. Dieses Material ist amorph oder besteht aus Bündeln gerader und konzentrisch geschichteter Membranen. In der Molekularschicht eines Pferdes zeigen die vakuolisierten Zellen eine Anzahl von konzentrischen, multilaminieren sowie membranösen Einschlüssen (HARTLEY et al. 1982).

Purkinjezellen sowie Neuronen von Affen mit NCL enthalten irreguläre Einschlüsse mit fingerabdruckähnlichen, membranösen Strukturen (JASTY et al. 1984).

Neuronen von Schafen mit NCL zeigen Einschlüsse, die eine große Variationsbreite wirbelförmiger oder gewellter Muster aufweisen. Die Einschlüsse sind nicht immer von einer Membran umgeben. Die Grundlinien der Muster sind drei- oder fünfschichtig. Zum Teil liegt auch granuläres Material vor. Astrozyten enthalten ebenfalls Einschlüsse (JOLLY et al. 1979).

Bei der humanen NCL wird versucht, auf Grund der Form der Einschlüsse den vorliegenden Subtyp der NCL zu bestimmen. So soll bei der spätinfantilen Form der NCL ein kurvilineares Muster der Einschlüsse dominieren, bei der juvenilen Form dagegen ein fingerabdruckähnliches Muster (GONATAS et al. 1968). Andere Autoren bestreiten diesen Einteilungsversuch (TOWFIGHI et al. 1973; ZEMAN 1974).

3.2.2.3.2. Retina

Bei der humanen NCL findet sich, im Gegensatz zur caninen NCL (KOPPANG 1973, 1974), ein starker Verlust der Photore-

zeptoren, der zu retinaler Atrophie mit Pigmentierungsstörungen führt (ZEMAN et al. 1970). In einigen ganglionären Zellen liegen zahlreiche Einschlüsse im Zytoplasma vor. Ultrastrukturell liegt bei der caninen NCL eine ubiquitäre Lipopigmentverteilung in fast jeder Zelle vor, hauptsächlich im Perikaryenbereich. Die Struktur der Einschlüsse weist kurvilineare, fingerabdruckähnliche, membranöse, lamelläre und kristalloide Formationen auf. (GOEBEL et al. 1979 a, 1979 c). Diese Vielfalt der Einschlusformationen findet sich in der Retina bei der humanen NCL nur bei der juvenilen Form. Die spätinfantile NCL weist dagegen überwiegend kurvilineare Profile auf (ZEMAN 1976; GOEBEL et al. 1977). Die Photorezeptoren der caninen NCL zeigen eine unterschiedliche Verteilung der Einschlüsse: Sind die inneren Segmente dicht übersät mit Einschlüssen, wobei die Zäpfchen stärker als die Stäbchen betroffen sind, erweisen sich die äußeren Segmente der Photorezeptoren als nahezu frei von Einschlüssen (GOEBEL et al. 1979).

Membranamgebene, fingerabdruckförmige und lamelläre Einschlüsse sind ebenfalls bei Salukis mit caniner NCL in der Ganglienzellschicht der Retina (APPLEBY et al. 1982) sowie bei Chihuahuas (RAC et al. 1975) zu finden.

3.2.2.3.3. Peripheres Nervensystem und Haut

Humane Fälle der NCL zeigen in durch Nervenbiopsie gewonnenen Teilstücken des Nervus suralis oder des Armplexus am häufigsten in Schwannschen Zellen fingerabdruckähnliche und kurvilineare Einschlüsse. Allerdings erscheinen in Schwannschen Zellen zudem häufig unspezifische Pi-Granula, die nur schwer von den Granula der NCL zu unterscheiden sind. Sie weisen jedoch keine Autofluoreszenz auf (GOEBEL et al. 1976). Bei einer generalisierten Ceroid-Lipofuszinose des Menschen sind kurvilineare Muster im Endothel kleiner Blutgefäße

des PNS zu sehen, zudem in Schwannschen Zellen sowie in Fibroblasten des PNS (ANZIL et al. 1975).

In der Haut von English Settern mit caniner NCL lassen sich Einschlüsse mit kurvilinearen und kristalloiden Strukturen in Haarfollikeln und in manchen Epidermalzellen nachweisen. Der Grad der Akkumulation ist in diesen Zellen sehr verschieden (KOPPANG 1973, 1974).

Humane Fälle der NCL weisen Einschlüsse in der Haut in Epidermalzellen, ekkrinen Schweißdrüsenzellen, glatten Muskelzellen, Nervenfaszikeln, Fibroblasten und vaskulären Elementen auf (CEUTERICK et al. 1976; HAYNES et al. 1979; MARTIN et al. 1973; MILEY et al. 1978). Die Einschlüsse sind kleiner als im ZNS. Ihre Größe wird mit 0,4 bis 1,1 nm angegeben. Bei Eltern der NCL-kranken Menschen liegen keine Einschlüsse vor (MARTIN et al. 1973). Sehr häufig finden sich Einschlüsse in glatten Muskelzellen sowie in Klarzellen der ekkrinen Schweißdrüsen, häufig in Schwannschen Zellen sowie in perineuralen Zellen. Einige Suche zur Auffindung von Einschlüssen ist bei Perizyten sowie Fibroblasten notwendig (CARPENTER et al. 1972; MARTIN et al. 1973). Diese Verteilung gilt für spätinfantile Formen der NCL, während Fälle der juvenilen NCL ein selteneres Vorkommen von Einschlüssen in der Haut zeigen (MARTIN et al. 1974).

Wird die canine NCL der English Setter am ehesten noch auf die juvenile NCL des Menschen bezogen, so liegt hier in der extraneuralen Häufigkeit des Vorkommens von Einschlüssen ein Unterschied vor: Beim Hund, speziell beim English Setter, ist die extraneurale Akkumulation von Ceroid stärker als beim Menschen (KOPPANG 1973, 1974).

Eine bei einem vier bis fünf Monate alten Schaf durchgeführte Hauptbiopsie zeigt die für die NCL typischen Einschlüsse, bevor dieses Tier selbst klinische Erscheinungen der NCL aufweist (JOLLY et al. 1980).

Durch Rektalbiopsie können bei juvenilen Formen der NCL Einschlüsse nachgewiesen werden, die besonders häufig in den Neuronen des myenterischen Plexus sowie in den Satellitenzellen, häufig in Endothelzellen und Perizyten sowie vereinzelt in glatten Muskelzellen vorzufinden sind. Nicht immer jedoch werden bei der Rektalbiopsie Neuronen des myenterischen Plexus mit entnommen (CARPENTER et al. 1972; MARTIN et al. 1974; ARSENIO-NUNES et al. 1981). Von anderer Seite wird die Rektalbiopsie nur für aussagekräftig in bezug auf die Erfassung der NCL gehalten, wenn Ganglienzellen des myenterischen Plexus getroffen sind (MILEY et al. 1978).

3.2.2.3.4. Blut

Bei der humanen NCL finden sich vakuolisierte Lymphozyten, die fingerabdruckähnliche, granuläre sowie kurvilineare Muster in ihren Einschlüssen aufweisen (ANZIL et al. 1975; IKEDA et al. 1979). Zudem liegt häufig eine Einschlußform mit tubulärem Muster vor, die sich jedoch bei vielen anderen Krankheiten ebenfalls nachweisen läßt. Es wird zum Teil als normaler lymphozytärer Bestandteil betrachtet (HAYNES et al. 1979). Die Muster der Einschlüsse sowie die Häufigkeit ihres Auftretens ist bei den einzelnen Formen der humanen NCL unterschiedlich. Bei der infantilen NCL liegen vorwiegend granuläre Einschlüsse, die 0,3 bis 0,8 Mikrometer groß sind, vor. Sie sind in 6,7% aller Lymphozyten nachzuweisen. Bei der spätinfantilen NCL finden sich zumeist kurvilineare, trilamelläre, bis 2 Mikrometer große Einschlüsse in durchschnittlich 16% aller Lymphozyten.

Bei der juvenilen NCL lassen sich Vakuolen in 57% und fingerabdruckähnliche Einschlüßmuster in 19% aller Lymphozyten nachweisen (IKEDA et al. 1979).

Vier English Setter mit caniner NCL zeigten zum Teil Vakuolisierung ihrer Lymphozyten. Einschlüsse waren bei dreien dieser Hunde bei 1 bis 3% aller Lymphozyten, bei einem (21 Monate alten) Hund bei 6,5% aller Lymphozyten zu sehen. Sie sind membrangebunden, manchmal fingerabdruckähnlich, ansonsten amorph, granulär oder komplex gemustert. Der Kern sowie die zytoplasmatischen Organellen, insbesondere die Mitochondrien, weisen keine morphologischen Veränderungen auf. In Lymphozyten gesunder Hunde liegen keine membrangebundenen Einschlüsse vor (GOEBEL et al. 1980).

Bei der humanen NCL zeigen Eltern homozygot affizierter Kinder bei 6 bis 18% aller Lymphozyten Einschlüsse, deren Struktur als tubulär und filamentös angegeben wird. Die Organisation der Einschlüsse der heterozygoten Eltern ist geringer als die der homozygot kranken Kinder (ADICKES et al. 1983).

3.2.2.3.5. Muskel

Bei English Settern mit caniner NCL lassen sich fingerabdruckähnliche und kurvilineare Einschlüsse in Herzmuskel- sowie Augenmuskelzellen nachweisen (KOPPANG 1973, 1974).

Rinder zeigen als Einschlüßmuster in Herz- und Skelettmuskelzellen membrangebundene Granula, membranöse, konzentrisch lamellierte und amorphe Körper, auch membrangebundene, runde Strukturen mit Vakuolen sowie granuläres und amorphes, nicht membran-umhülltes Material. Die Einschlüsse liegen in der Nähe von Mitochondrien und ver-

größern sich mit zunehmendem Alter der kranken Rinder (BRADLEY et al. 1982).

Bei Fällen der humanen NCL lassen sich Einschlüsse granulärer Art in der glatten sowie der Skelettmuskulatur nachweisen (HALTIA et al. 1973). Membranhüllte, kurvilineare Einschlüsse finden sich in der Hälfte aller Muskelfibrillen; unterschieden werden Zytosomen mit kurvilinearen und mit fingerabdruckähnlichen Profilen sowie transitionale Formen. Zytosomen mit rectilinearen Profilen als vierter Gruppe enthalten oft Glycogenpartikel (CARPENTER et al. 1972). Die Größe der Einschlüsse wird mit 0,5 bis 2 Mikrometer angegeben (DOM et al. 1979). Die meisten Einschlüsse liegen in den äußeren Augenmuskel- sowie den Herzmuskelzellen vor. Schäden der betroffenen Muskelzellen sind nicht festzustellen (GOEBEL et al. 1975 a).

3.2.2.3.6. Viszera

Kurvilineare, fingerabdruckähnliche sowie kristalloide Einschlüsse, die von einer Membran umgeben sind, finden sich bei English Settern mit caniner NCL überall in den Viszera. Die Häufigkeit der Einschlüsse ist verschieden. Parotis und Prostata weisen am häufigsten Einschlüsse auf. Auch die Kryptenzellen des Darmes sowie die Epithelzellen der renalen Tubuli sind, trotz ihrer hohen Stoffwechselrate, mitbetroffen. Trotz massiver Ablagerungen finden sich in keiner der Zellen Anzeichen von Zellschädigungen. Eine starke Anhäufung von Einschlüssen wird in folgenden Organen beschrieben: in Lunge, Lymphknoten, Milz, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Hoden, Eierstöcken, Nebenhoden, Ductus Deferens, Nebenniere, Pankreas, Leber, Niere, Harnleiter, Harnblase sowie im gesamten gastrointestinalen Trakt (KOPPANG 1973, 1974).

Beim Affen mit generalisierter NCL finden sich 0,5 bis 4 Mikrometer große Einschlüsse ebenfalls weit verteilt in

den Viszera (JASTY et al. 1984). Beim Pferd wird eine Speicherung von Einschlüssen in Hepatozyten, Nierentubuli sowie Milz beschrieben (HARTLEY et al. 1982). Generalisierte Verteilung der Einschlüsse in den Viszera findet sich auch in Fällen der humanen NCL (CEUTERICK et al. 1976; SIEGISMUND et al. 1982).

3.2.2.3.7. Knochenmark

In einem Aspirat von Knochenmarkszellen lassen sich in einem Fall der juvenilen NCL des Menschen kurvilineare Profile nachweisen (MILEY et al. 1978). Bei English Settern mit caniner NCL zeigen sich im Knochenmark Einschlüsse mit kurvilinearen sowie fingerabdruckähnlichen Profilen (KOPPANG 1973, 1974).

3.2.2.3.8. Urinsediment

Bei Fällen der humanen NCL finden sich in renalem tubulären Epithel im Urinsediment kurvilineare Einschlüsse. Die Epithelzellen stammen aus den proximalen renalen Tubulibereichen (MILEY et al. 1978; CARPENTER et al. 1972).

3.2.2.3.9. Fetale Zellen

Bei einer schwangeren Frau, deren erstes Kind von der juvenilen Form der NCL befallen worden ist, wurde in der 16. Woche der Schwangerschaft transabdominal Amnionflüssigkeit gewonnen. In den darin enthaltenen fetalen Zellen ließen sich lysosomale kurvilineare Einschlüsse nachweisen (MAC LEOD et al. 1984). Bei English Settern mit caniner NCL wird ein Beginn der Pigmentformation ab in utero erwogen, wobei vorwiegend ein noch nicht membrangebundenes Präpigment vorliegen soll (KOPPANG 1973, 1974).

3.2.2.4. Biochemische Untersuchungen

Ceroid wird definiert als eine polymere Substanz, deren Seitenketten über Kreuz miteinander verbunden sind. Dabei kann sie von funktionell normalen Lysosomen nicht weiter katabolisiert werden. Sie wird im Zytoplasma gebildet und in autophagische Vakuolen inkorporiert (ZEMAN et al. 1973). Eine Isolierung der Gruppe der Lipopigmente, zu der Ceroid gehört, gelingt durch Kombination einer Zentrifugierung gemäß verschiedener Dichtegradienten mit enzymatischer Verdauung störender Bestandteile der jeweiligen Suspension (SIAKOTOS et al. 1970). Ceroid, gelb bis gelblichbraun, besitzt einen Dichtegradienten von 1,28 bis 1,33 g/cm³, das mehr dunkelbraune Lipofuszin dagegen einen Dichtegradienten von 1,07 bis 1,20 g/cm³. Histochemisch läßt sich zwischen Ceroid und Lipofuszin keine scharfe Grenze ziehen (NISHIOKA et al. 1968). Eine Unterscheidung läßt sich treffen durch Ermittlung des Gehaltes an bestimmten Elementen in beiden Lipopigmenten (SIAKOTOS et al. 1970):

ppm	Cu	Mn	Ca	Fe	Zn
Ceroid	70	2	960	1.500	110
Lipofuszin	20	1,3	240	300	400

Durch zweidimensionale Dünnschichtchromatographie lassen sich Ceroid und Lipofuszin nicht voneinander trennen. Dabei zeigt sich bei der NCL eine Gruppe von Verbindungen, die, neben anderen Karbonylen, Malonaldehyd enthält (CHIO et al. 1969 a, 1969 b).

Gelblichgrüne bis orangene Autofluoreszenz unter dem UV-Lichtmikroskop bei Gefrierschnitten, schwächer bei Paraffinschnitten, ist in allen Fällen der NCL, die hierauf untersucht wurden, nachgewiesen worden (ZEMAN et al. 1970).

Ceroid weist hier ein Emissionsmaximum bei 350 nm und 435 nm, Lipofuszin dagegen bei 360 nm und 450 nm auf. Durch Chloroform-Äthanolauzug des Fluorogens läßt sich eine Amino-Imino-Propenverbindung isolieren mit der Strukturformel $RN = CH - CH = CH - NH - R$ (CHIO et al. 1969 a).

Diese Ergebnisse lassen sich bei English Settern mit caniner NCL (KOPPANG 1973, 1974) bestätigen. Als zusätzliches Unterscheidungsmerkmal wird hier angegeben, daß Ceroid unstabil gegenüber Chelaten, Ionenaustauschern und Salzlösungen ist, Lipofuszin hingegen gegenüber diesen Prozeduren stabil bleibt (SIAKOTOS et al. 1972). Wurde bei diesen Hunden ein Mangel an p-phenylendiaminvermittelter Peroxidase gefunden, wobei der Mangel bei heterozygot kranken Hunden zwischen den Werten homozygot kranker und gesunder Hunde lag (PATEL et al. 1974), wird dieser Befund von anderer Seite als sekundäres Phänomen angesehen (JOLLY 1978; WOLFE et al. 1981).

Aus dem fluoreszierenden Material wird zudem ein Retinoylkomplex isoliert, der nicht von peroxidierenden, polyungesättigten Fettsäuren abstammt (WOLFE et al. 1977).

Ein Mangel an Peroxidase in untersuchten Leukozyten von humanen NCL-Fällen (ZEMAN 1976) wird nicht immer gefunden (WOLFE et al. 1981; PILZ et al. 1978; SCHWERER et al. 1978).

Bei Schafen mit NCL zeigt sich eine Dichte des Speichermaterials von 1,16 bis 1,22 g/cm³ sowie ein Emissionsmaximum des autofluoreszierenden Materials bei 372 nm und 440 nm (JOLLY et al. 1980).

Im Urinsediment von Patienten mit humaner NCL findet sich ein etwa zehnfacher Anstieg von Polyisoprenolen der Dolichole

als bei Kontrollpersonen (NG YING KIN et al. 1982). Das Speichermaterial besteht aus einer in Chloroform-Methanol löslichen Fraktion, die als Polyisoprenole der Dolichole identifiziert wurde (WOLFE et al. 1977). Eine negative Korrelation von Lipofuszingranulaanzahl zur Höhe der spezifischen Aktivität von Superoxid Dismutasen wird im Gehirn von Menschen nachgewiesen (TOTARO et al. 1984). Superoxid Dismutase neutralisiert die Toxizität von Superoxidradikalen.

3.2.2.5. Zur Pathogenese der NCL

Die Symptomatologie der NCL ist bestimmt durch eine diffuse disseminierte Degeneration hauptsächlich der Neuronen in Form eines progressiven Verlustes von zytoplasmatischen Organellen mit eventuell daraus resultierendem Zelltod (ZEMAN et al. 1970). Die lysosomale Natur des gespeicherten Ceroids läßt sich durch saure Phosphataseaktivität sowie durch die das Speichermaterial umhüllende Membran nachweisen. Der der NCL zugrunde liegende Enzymdefekt, der zur Speicherung von Ceroid führt, ist bisher nicht bekannt. Das Lipopigment Ceroid gilt, im Gegensatz zum ebenfalls zu den Lipopigmenten zählenden Lipofuszin, in seiner Auswirkung auf die Zelle als toxischer. Die Formierung des Ceroids ist ein aktiverer Prozeß als die Lipofuszinablagerung. Dieser Prozeß wird vorangetrieben durch Oxidantien und hohe Konzentrationen an ungesättigten Fettsäuren, verlangsamt durch Antioxidantien und hohe Mengen an gesättigten Fettsäuren. Oxidantien führen zu einer Peroxidation auch der strukturellen Lipide der Zellmembranen. Da Nervenzellen einem äußerst langsamen Stoffwechsel unterworfen sind und sich des Speichermaterials nicht entledigen können, entsteht hier eine Schädigung der Zelle, obwohl die Anzahl der Granula im Zytoplasma der Zelle gering sein kann (ZEMAN et al. 1973).

Die Peroxidation von ungesättigten Fettsäuren führt zur Bildung freier Radikale, die diesen Prozeß weiter vorantreiben. Unter anderem entsteht Malonaldehyd, das mit Aminogruppen von Proteinen, Nukleinsäuren und komplexen Lipiden, wie auch mit Membranen und komplexen Organellen (Mitochondrien, Ribosomen) reagiert. Es resultiert eine Vernetzung ("cross-linking") der Strukturen. Gebildet wird ein Amino-Imino-Propen, das durch sein Fluoreszenzmaximum nachgewiesen werden kann. Diese Vernetzung führt zu einer Inaktivierung des jeweiligen Materials, resultierend in einer Schädigung der betroffenen Zelle (ZEMAN et al. 1970).

Als Ursache der vermehrten, die Zelle schädigende Peroxidation wird von einigen Autoren der Mangel an phenylendiaminvermittelter Peroxidase angesehen. Zeigen bei der NCL homozygote Tiere stark reduzierte Werte dieser Peroxidase an, findet sich bei heterozygoten Tieren ein Wert, der zwischen dem von homozygot kranken Tieren und dem gesunder Kontrolltiere liegt (JOLLY et al. 1977). Nach dieser Annahme liegt der Defekt bei der NCL in einer in nicht mehr ausreichendem Maße möglichen Detoxifikation der ungesättigten Lipidperoxide (ZEMAN 1976). Es wird versucht, das Auftreten der verschiedenen Subtypen der NCL dahingehend zu erklären, daß die Enzymaktivität auf der Basis einer Genmutation reduziert ist, die verschiedene Isoenzyme beinhaltet, und daß eine dihybride oder polyhybride allele Konfiguration die verschiedenen Subtypen der NCL verursacht (ZEMAN 1976).

Neben der Erniedrigung der Peroxidase ist eine Erhöhung des Plasma-alpha-tocopherolspiegels bei Fällen humaner NCL beschrieben. Dies hat zur Folge, daß subzelluläre Membranen zusätzlich gegen Autoxidation ungeschützt sind (SIAKOTOS et al. 1974).

Andere Autoren zeigen auf, daß in vielen Fällen von NCL die phenylendiaminvermittelte Peroxidase nicht erniedrigt ist. Sie halten die Peroxidasehypothese für nicht tragfähig. Eine Störung des Peroxidasesystems ist, wenn auch teilweise vorhanden, nicht als primärer biochemischer Defekt anzusehen. Therapeutische Versuche mittels Gaben von Antioxidantien (ZEMAN et al. 1975; GADOTH 1978) führen nicht zu erfolgversprechenden Ergebnissen. Der Peroxidasemangeltheorie entsagt auch einer ihrer anfänglichen Befürworter, der erklärt, daß in diese Hypothese zu große Hoffnungen gelegt wurden (ZEMAN et al. 1975). Stattdessen wurde eine als Bestandteil der autofluoreszierenden Substanz isolierte Retinoylkomponente favorisiert (WOLFE et al. 1981). Dieses Vitamin A-Derivat ist bei der Glykolysation von Proteinen mitbeteiligt (PARODI et al. 1979). Eine daraufhin durchgeführte Vitamin A-Diät zur Therapie der humanen NCL blieb allerdings erfolglos (WOLFE et al. 1981).

Erwogen wird von anderen Autoren als zugrunde liegender Defekt der NCL eine in Mitochondrien gelegene Störung, die zur Zerstörung der Mitochondrien führt. Die mitochondrialen Membranen werden von Lysosomen aufgenommen und bilden dort die Grundlage für die verschiedenartige Ausformung der Speichergranula (FOSTER 1979).

Die Frage ist, ob kleine, verdichtete Gebiete im Zytoplasma, die nicht membrangebunden sind, eine Art von Präpigment darstellen, das erst sekundär von Lysosomen aufgenommen wird. Möglich ist auch, daß dieses Präpigment sich durch lysosomale Verdauung kondensiert, wobei der unverdauliche Rest in den Lysosomen bleibt. Die Formation des Speichermaterials beginnt bei English Settern bereits ab Geburt, eventuell bereits in utero (KOPPANG 1973, 1974).

Von mehreren Autoren wird erwogen, die NCL als eine sekundär bedingte LSK anzusehen, bei der das Material zwar in Lysosomen gespeichert wird, der zugehörige Enzymdefekt jedoch nicht in den Lysosomen lokalisiert ist (GOEBEL 1977). Einige Autoren halten die Bezeichnung NCL für irreführend, da Speichermaterial in nahezu allen Zellarten zu finden ist. Sie schlagen die Bezeichnung generalisierte Ceroid-Lipofuszinose vor (PELLISSIER et al. 1974; DAL CANTO et al. 1974; ANZIL et al. 1975).

3.2.2.6. Diagnose und Diagnosemöglichkeiten der NCL an Hand von Biopsien, Lymphozyten- sowie Urinsedimentuntersuchungen

Früher hielt man es für unumgänglich, die Diagnose der NCL an Hand einer Gehirnbioptie zu stellen (ZEMAN et al. 1970). In den vergangenen Jahren wurde versucht, die Diagnose durch Biopsien von leichter zugänglichen Geweben zu stellen. Biopsien werden an peripheren Nerven, Appendix- und Rektumschleimhaut, glatter und quergestreifter Muskulatur, Haut, Knochenmark und pränatal mittels Amniocentese durchgeführt. Zudem werden Lymphozyten und Urinsediment untersucht. Für das Vorliegen einer NCL spricht ein Befund, wenn, neben dem klinischen Bild:

- membranumhülltes Speichermaterial mit kurvilinearem, fingerabdruckähnlichem, granuliertem und/oder amorphem Muster vorliegt
- histochemisch Lipide sich nachweisen lassen
- gelbgrün autofluoreszierendes Material mit charakteristischen Maxima der Emission im UV-Mikroskop zu sehen ist.

Nach diesen Kriterien wurde die canine NCL beim Dackel (VAN-DEVELDE et al. 1982), beim jugoslawischen Schäferhund (BICHSEL et al. 1982), beim Saluki (APPLEBY et al. 1982), beim Cocker Spaniel (NIMMO WILKIE et al. 1982) sowie beim English Setter (KOPPANG 1970) diagnostiziert.

Die intrazellulären Einschlüsse der caninen NCL gelten als pathognomonisch und sind bereits bei English Settern ab einem Alter von zwei Tagen festzustellen, so daß die Möglichkeit einer intrauterinen Bildung der Einschlüsse (KOPPANG 1973, 1974; ARMSTRONG et al. 1981) diskutiert wird. Die Größe und Anzahl der Einschlüsse nimmt mit der Zeit zu, wobei die Zellen selbst, im Gegensatz zu vielen anderen LSK, sich nicht vergrößern, mit Ausnahme der Zellen eines Dackels mit caniner NCL, die der adulten Form der humanen NCL entspricht (VANDEVELDE 1980).

3.2.2.6.1. Gehirn-, Rektal- und Appendixbiopsie

Alle drei Biopsieformen, besonders die Gehirnbiopsie, bedeuten in ihrer Anwendung einen mehr oder weniger großen Eingriff, der als "aggressiv" bezeichnet wird (ARSENIO-NUNES et al. 1981). Diagnostisch am aussagekräftigsten ist die Gehirnbiopsie, da die Einschlüsse in den Neuronen relativ groß und sehr zahlreich sind (KOPPANG 1973, 1974). Von der Gehirnbiopsie ist wegen der Schwere des Eingriffs, der notwendigen Hospitalisation des Patienten sowie dem Risiko möglicher Nebenwirkungen abgegangen worden, da andere, leichter durchführbarere und risikoärmere Biopsietechniken beim Menschen gute Resultate aufweisen (CARPENTER et al. 1972, 1977; WOLFE et al. 1981). Bei Rektal- und Appendixbiopsie ist es schwer, speichermaterialhaltige Zellen zu treffen (ARSENIO-NUNES et al. 1981). Die Rektalbiopsie ist nur aussagekräftig, wenn im biopsierten Materialstück Ganglienzellen des Plexus myentericus mitenthalten sind (MILEY et al. 1978).

3.2.2.6.2. Lymphozyten des peripheren Blutes

Die Diagnosestellung durch lymphozytäre Blutuntersuchung wird bei der humanen NCL durchgeführt, wobei bei der spätinfantilen Form kurvilineare, bei der juvenilen finger-

abdruckähnliche und bei der infantilen Form granuläre Einschlüßmuster als für diese Formen pathognomonische Musterung angegeben werden (IKEDA et al. 1979). Andere Autoren halten die Diagnosestellung der einzelnen Formen der humanen NCL auf Grund des Einschlüßmusters für nicht haltbar. Sie zeigen Fälle auf, bei denen jeder Patient ein variables Bild der Einschlüßmuster zeigt (ANZIL et al. 1975; PELLISSIER et al. 1974; DAL CANTO et al. 1974).

Bei der infantilen NCL des Menschen ist in einem Fall auf Grund eines Screenings an Hand des Nachweises lymphozytärer Einschlüsse vor Ausbruch der klinischen Anzeichen eine Früherkennung ermöglicht worden. Jedoch wird darauf hingewiesen, daß nur wenige Lymphozyten Einschlüsse enthielten, zudem tubuläre, unspezifische Strukturen vorlagen, die fingerabdruckähnlichen Mustern glichen und Verwirrung schaffen könnten (HAYNES et al. 1979).

Bei English Settern mit caniner NCL fanden sich bei einem 21 Monate alten Hund bei 6,5% aller Lymphozyten membran-gebundene Einschlüsse, von denen manche fingerabdruckähnliche Muster aufwiesen. Bei jüngeren Hunden zeigten 1 bis 3% aller Lymphozyten Einschlüsse mit amorphen, granulären oder komplexen Mustern. Vakuolisierung trat häufig auf (GOEBEL et al. 1981).

3.2.2.6.3. Hautbiopsie

Beim Menschen wird die Hautbiopsie in Verbindung mit einem kompatiblen klinischen Bild als ausreichend zur Diagnose lysosomaler Speicherkrankheiten erachtet. Fälle humaner NCL werden durch Hautbiopsien diagnostiziert und durch Gehirnbiopsie in ihrer Richtigkeit bestätigt (O'BRIAN et al. 1975). Eindeutig positive Aussagen auf Grund von Hautbiopsien konnten bei allen untersuchten 15 Fällen humaner NCL gestellt werden (ARSENIO-NUNES et al. 1981).

Die Speicherung von membranumhülltem Material findet sich in Epidermalzellen, glatten Muskel-, Klarzellen der ekkri-
nen Schweißdrüsen, Schwannschen sowie perineuralen Zellen,
Perizyten, Fibroblasten und vaskulären Elementen (CEUTERICK
et al. 1976; CARPENTER et al. 1972; MARTIN et al. 1973;
MILEY et al. 1978).

Bevorzugte Lokalisation zur Biopsieentnahme beim Menschen
ist der Schulterbereich (MARTIN et al. 1973).

Beim Schaf mit NCL wurde mittels Hautbiopsie bei einem
vier bis fünf Monate alten Tier auf Grund typischer Ein-
schlußmuster die NCL vor dem Einsetzen klinischer Symptome
diagnostiziert. Die gleichzeitig untersuchten Lymphozyten
des peripheren Blutstromes wiesen keine Einschlüsse auf
(JOLLY et al. 1980).

3.2.2.6.4. Biopsie des peripheren Nervensystems

Einschlüsse, die membranumhüllt sowie charakteristisch
gemustert sind, finden sich in Schwannschen Zellen, im
Endothel sowie in Fibroblasten peripherer Nerven bei huma-
ner NCL. Bevorzugt wurden der Suralnerv sowie der Armplexus
biopsiert (ANZIL et al. 1975; Goebel et al. 1976, 1979 b;
BADURSKA et al. 1981). Die Pigmenteinlagerungen sind je-
doch nicht in lichtoptisch erkennbarer Menge in Schwannschen
Zellen enthalten (GOEBEL et al. 1977). Histologisch ist
daher der Befund unauffällig (BADURSKA et al. 1981). Ultra-
strukturell wird die Diagnose erschwert durch das Auftre-
ten zahlreicher Pi-Granula und ihrer Varianten, die schwer
von NCL-spezifischen Einschlüssen zu unterscheiden sind.
Sie zeigen jedoch, im Gegensatz zu den Einschlüssen der
NCL, keine Autofluoreszenz (GOEBEL et al. 1976).

3.2.2.6.5. Biopsie der glatten und quergestreiften Muskulatur

In der Skelett- sowie in der glatten Muskulatur lassen sich granuläre Einschlüsse nachweisen (HALTIA et al. 1973). Bei English Settern mit caniner NCL kommen fingerabdruck-ähnliche und kurvilineare, membranumhüllte Einschlüsse in Herzmuskel- sowie in extraokularen Muskelzellen vor (KOPPANG 1973, 1974). Einschlüsse in der Skelettmuskulatur finden sich, außer in Fällen von NCL, bei anderen LSK allein bei Morbus Pompe. Diese Einschlüsse zeigen, im Gegensatz zu Einschlüssen der NCL, keine Autofluoreszenz. In Muskelzellen bei humaner NCL treten nur Einschlüsse mit kurvilineareren Musterung auf, unabhängig davon, welche Form der humanen NCL vorliegt (GOEBEL et al. 1975 a).

3.2.2.6.6. Biopsie des Knochenmarkes

Die im Knochenmarkausstrich vorkommenden großen seeblauen Histiozyten mit einem Durchmesser von 60 Mikrometern sind nicht typisch für die NCL. Sie sind vakuolisiert, PAS-positiv und zeigen gelbgrüne Fluoreszenz. Sie erscheinen auch bei anderen Krankheiten (MILEY et al. 1978). Bei English Settern mit caniner NCL lassen sich im Knochenmarkausstrich membranumhüllte Einschlüsse mit kurvilineareren und fingerabdruckähnlicher Musterung nachweisen (KOPPANG 1973, 1974).

3.2.2.6.7. Urinsediment

Kurvilineare Muster bei membranumhüllten Einschlüssen finden sich in Epithelzellen der proximalen renalen Tubuli im Harnsediment bei Fällen von humaner NCL im gesammelten 24 Stundenurin. Die Diagnose selbst wird durch Gehirnbioptie fundiert, da noch offen bleibt, ob ausreichende Mengen an

abgeschilferten Epithelzellen zur Diagnostik im Urin vorkommen, in welchem Ausmaß in den abgeschilferten Zellen spezifische Einschlüsse zu finden sind und ab welchem Zeitpunkt der Krankheit die Einschlüsse hier erscheinen (DE BAECQUE 1975; MILEY et al. 1978).

3.2.2.6.8. Pränatale Diagnose mittels Amniocentese

In durch Amniocentese in der 16. Woche der Schwangerschaft gewonnenen fetalen Zellen ließen sich bisher in einem einzigen diesbezüglich untersuchten Fall lysosomale kurvilineare Einschlüsse nachweisen (MAC LEOD et al. 1984).

4. Lysosomale Speicherkrankheiten der Tiere

4.1. Lipidosen

4.1.1. GM₁-Gangliosidose

Erbgang: autosomal-rezessiv

Enzymdefekt: beta-Galaktosidase

Klinik: Ein Mischlingshund zeigte ab einem Alter von fünf Monaten zunehmend Tremor des Kopfes, Hyperaktivität, Dysmetrie, Sehverlust sowie zuletzt die Unfähigkeit zu stehen. Krämpfe traten auf (READ et al. 1976). Bei der Katze bildete sich zudem eine Deformation des Kopfskelettes aus (BLAKEMORE 1972).

Morphologie: Die graue Substanz des Gehirnes des Mischlingshundes ist verdickt. Die Neuronen des Hirnes, Rückenmarkes und der Retina sind ausgeprägt vergrößert sowie vakuolisiert.

Die Nisslschen Schollen sind reduziert. Ebenfalls vakuolisiert sind Hepatozyten, Epithelzellen der renalen Tubuli sowie mononukleäre Zellen von Milz und Lymphknoten. Die Einschlüsse selbst sind typisch multilamellär, von einer Membran umgeben und intrazytoplasmatisch: "membraneous cytoplasmatic bodies". Daneben finden sich einige Einschlüsse mit zebraartiger Streifung: "zebra bodies" (READ et al. 1976). Bei der Katze ist zusätzlich die Leber vergrößert. Bis 2 mm große "Löcher" finden sich in der Hirnrinde (BLAKEMORE 1972).

Histochemie: Das gespeicherte Material reagiert schwach PAS-positiv und ist sudanophil.

Biochemie: Die β -Galaktosidaseaktivität der Gewebe beträgt beim kranken Hund 5% des Wertes, der bei Kontrolltieren gemessen wird. Die Ganglioside sind drei- bis vierfach erhöht. Die Reduktion der β -Galaktosidaseaktivität läßt sich in Fibroblastenkulturen und in Leukozyten nachweisen (RITTMANN et al. 1980).

Diagnose: Das Krankheitsbild des Hundes entspricht der GM_1 -Gangliosidose des Menschen. Vom generalisierten Typ I der GM_1 -Gangliosidose des Menschen unterscheidet sich das Bild bei diesem Hund insofern, als hier weder Hepatosplenomegalie noch Abnormalitäten der Knochen sowie des Gesichtsschädels auftreten. Dieser Form entspricht das Krankheitsbild bei der Katze (MURRAY et al. 1977; CORK et al. 1977). Vom juvenilen Typ II der GM_1 -Gangliosidose des Menschen unterscheidet sich das Bild dieses Hundes, da hier vakuolisierte Zellen zum Teil in den Viszera zu finden sind (READ et al. 1976). Die Diagnose wird an Hand des Nachweises des Enzymmangels gestellt. Ein Zuchtprogramm ist bei Siamkatzen (BAKER et al. 1979) sowie bei Hunden (READ et al. 1976) angelegt.

4.1.2. <u>GM₂-Gangliosidose:</u>	Typ I	Morbus Tay-Sachs
	Typ II	Morbus Sandhoff
	Typ III	juvenil

Erbgang: autosomal-rezessiv

Enzymdefekt: Typ I β -N-Acetylhexosaminidase A

Typ II β -N-Acetylhexosaminidase A und B

Typ III β -N-Acetylhexosaminidase A (teilweise)

Häufigkeit: beim Menschen 1:500.000

Klinik: Kurzhaarige deutsche Vorstehhunde mit GM₂-Gangliosidose (KARBE 1971) zeigten ab einem Alter von sechs Monaten zunehmende Nervosität. Ihre Dressurfähigkeit war vermindert. Ab einem Alter von neun bis zwölf Monaten traten progressive Ataxien, verminderte Sehleistung, Taubheit und Stupor auf (BERNHEIMER 1970). Die Tiere starben in der ersten Hälfte des zweiten Lebensjahres. Am Augenhintergrund fand sich auf der Macula ein typischer kirschröter Fleck. Trübungen in der Kornea wurden bei Katzen mit GM₂-Gangliosidose beschrieben. Sie hatten unüblich runde Köpfe und wiesen einen abnormen Gesichtsausdruck auf (CORK et al. 1977).

Morphologie: Hauptsächlich befallen sind die Neuronen des ZNS. Sie sind vergrößert und enthalten intrazytoplasmatische Speicherungen von Granula. Die Einschlüsse im Zytoplasma sind zwiebelschalenförmig multilamellär und spheroid. Dunkelblaue Granula finden sich im Zytoplasma der neutrophilen Granulozyten. Vakuolen, membrangebundene Einschlüsse enthaltend, lassen sich ebenfalls in Endothel- sowie Muskelzellen, in Milz, Niere sowie Knochenmark nachweisen (KARBE 1971). Bei Katzen mit GM₂-Gangliosidose sind die Purkinjezellen besonders schwer betroffen. Hier sind viele geschwollene Axone nachzuweisen. Es liegt Gliosis vor (CORK et al. 1977).

Die 1 bis 2 μm großen Einschlüsse bestehen aus konzentrisch angeordneten Membranen, die aus abwechselnd dunklen (osmiophilen) und hellen (osmiophoben) Linien mit konstanter Breite aufgebaut sind. Zum Teil bilden sich asymmetrische Wirbel oder geradlinig verlaufende Formationen aus. Strukturloses Material liegt ebenfalls vor (KARBE 1971).

Histochemie: Das Speichermaterial besteht sowohl aus löslichen wie auch aus unlöslichen Bestandteilen, wobei die Speicherung löslichen Materials überwiegt. Es zeigt gelbgrünliche Autofluoreszenz, ist PAS positiv und sudanophil (KARBE 1971).

Biochemie: Der Gangliosidgehalt der Hirnrinde ist bei Hunden mit GM_2 -Gangliosidose um das Fünffache erhöht. Hauptsächlich liegt eine GM_2 -Akkumulation vor (KARBE 1973). Bei kranken Katzen beträgt die Aktivität der β -Hexosaminidase 0,5 bis 2% gegenüber den Werten bei Kontrolltieren (CORK et al. 1978).

Diagnose: Das Bild der GM_2 -Gangliosidose des kurzhaarigen deutschen Vorstehhundes entspricht klinisch sowie pathologisch dem des Morbus Tay-Sachs des Menschen (BAKER 1979). Bei diesen Hunden wird die Diagnose auf Grund des frühen Beginns der Krankheit, der vorherrschenden Speicherung löslichen Materials in vergrößerten Neuronen sowie der starken Zunahme der GM_2 -Konzentration im Gehirn gestellt (KARBE 1971). Bei den Krankheitsfällen der Katze ergibt sich eine Übereinstimmung mit dem Morbus Sandhoff des Menschen auf Grund der Vakuolisierung der Hepatozyten, der Myokard- sowie der Pankreaszellen (CORK 1977; MURPHY et al. 1976; CORK et al. 1978). Bei diesen Katzen wird die Diagnose durch Ermittlung des vorliegenden Enzymdefektes gestellt. Dazu werden kultivierte Hautfibroblasten verwendet (CORK et al. 1978).

Bei der präventiven Feststellung humaner Formen der GM_2 -Gangliosidose an Hand von Screening Programmen ist in großem Umfang Amniocentese angewendet worden (KABACK 1981). Ein Zuchtprogramm besteht bei Katzen mit GM_2 -Gangliosidose (BAKER 1979).

4.1.3. Glucocerebrosidose, Morbus Gaucher

Erbgang: autosomal-rezessiv

Enzymdefekt: β -Glucocerebrosidase

Klinik: Bei sechs Sidney Silky Terriern traten erste klinische Erscheinungen ab einem Alter von vier Monaten auf. Nach ein bis vier Monaten führten die zunehmenden zerebellaren Ataxien sowie Tremor zur völligen Destruktion (HARTLEY et al. 1973).

Morphologie: Das Kleinhirn eines Hundes ist atrophisch. Es besteht Vakuolisierung und Schwellung der Axone. Das Speichermaterial läßt verästelte, tubuläre Strukturen sowie Lamellen in membrangebundenen Zytosomen erkennen. Typische Gaucherzellen finden sich im Kleinhirn, in den Lymphknoten sowie in den Sinusoiden der Leber. Im Gehirn ist das Speichermaterial unterschiedlich verteilt. Purkinje- sowie Ganglienzellen der Retina sind nicht betroffen. Der Verlust von Nervenzellen ist unterschiedlich. In der weißen Substanz liegt spongiöse Vakuolisierung vor (HARTLEY et al. 1973 b).

Histochemie: Das Speichermaterial ist PAS-sowie Luxol-negativ. Bei einem der sechs kranken Hunde sind die Granula im Zytoplasma von Makrophagen zerebraler Blutgefäße PAS-positiv (HARTLEY et al. 1973 b).

Biochemie: Es liegt eine Speicherung von Glucocerebrosiden sowie β -Glucosidasemangel vor.

Diagnose: Das Bild der caninen Krankheit entspricht der infantilen Form der Glucocerebrosideose des Menschen, obwohl die beschriebenen Hunde keine Splenomegalie aufweisen. Die Diagnose wird biochemisch durch Nachweis des Enzymdefektes gestellt. Beim Menschen findet pränatale Amniocentese zur Früherkennung der Krankheit Verwendung. Bei vorliegender Hepatosplenomegalie lassen sich hier Gaucherzellen nachweisen (HARTLEY 1982).

4.1.4. Globoidzellige Leukodystrophie, Morbus Krabbe

Erbgang: autosomal-rezessiv

Enzymdefekt: β -Galactosidase

Klinik: Festgestellt wurde die Krankheit bei folgenden Hunderrassen: bei Cairn Terrier sowie West Highland White Terrier (SUZUKI et al. 1970), bei Beagle (JOHNSON et al. 1975), Dalmatinern (BJERKÅS 1977), Zwergpudeln (ZAKI et al. 1973), Blue Tick (BOYSEN et al. 1974), Pommeranern sowie Bassetts (LUTTGEN 1983). Die ersten Krankheitsanzeichen zeigten sich in einem Alter von drei bis sechs Monaten mit Steifheit der Hinterhand, Ataxie und Hypometrie. Die Reflexe sowie der Muskeltonus waren reduziert. Es kam zu progredienter Muskelatrophie mit anschließender Paralysis, Tremor des Kopfes und zunehmendem Sehverlust bei Anorexie und Kachexie. Einzig im Fall des beschriebenen Bassetts setzte die Krankheit erst mit vier Jahren bei gleicher Symptomatik ein.

Morphologie: Die weiße Hirnsubstanz erscheint grau. In einem Fall zeigt sich eine gelbe Verfärbung des Spinalstranges (LUTTGEN et al. 1983). In der weißen Substanz findet sich eine multifokale Akkumulation großer, oft perivaskulär gelegener Zellen, die vakuolisiert sind und einen exzentrisch verlagerten Zellkern aufweisen. In diesen typischen Globoid-

zellen treten zum Teil mehrere Zellkerne auf. Myelinscheiden sowie Axone erscheinen gerissen. Es liegt Astrozytosis vor. Schwannsche Zellen sind ebenfalls vakuolisiert.

In den Globoidzellen finden sich lamelläre Myelinfiguren sowie dichtgepackte, membrangebundene Granula neben tubulären und fibrillären Profilen, die frei im Zytoplasma liegen (FLETCHER 1979).

Histochemie: Die Globoidzellen sind PAS-positiv, dabei weder metachromatisch noch sudanophil.

Biochemie: Die Galactosylceraminidaseaktivität ist bei kranken Hunden erniedrigt. Bei kranken Bassets beträgt sie im Gehirn sowie in Leukozyten 51% gegenüber Kontrollwerten (LUTTGEN et al. 1983).

Diagnose: Die canine Krankheit entspricht dem Morbus Krabbe des Menschen. Die Diagnose kann histopathologisch sowie histochemisch durch Nachweis der typischen Globoidzellen gestellt werden (ZAKI et al. 1973). Beim Menschen findet zur Diagnosestellung die Nervenbiopsie sowie pränatal die Amniocentese Verwendung (ARENDT 1980).

4.1.5. Metachromatische Leukodystrophie

Erbgang: autosomal-rezessiv

Enzymdefekt: Arylsulfatase A

Häufigkeit: beim Menschen in Nordschweden 1:40.000 (CROME 1976)

Klinik: Beim Nerz wurden 30 Fälle (ANDERSEN 1967), bei der Gans zwei Fälle (WIGHT 1976) bekannt. Der Beginn der Krankheit lag beim Nerz zwischen einem Alter von ein bis fünf Monaten. Es trat generalisierter Tremor, zunehmend Paresen, dann Paralysen der Hintergliedmaßen auf. Nach einer Krank-

heitsdauer von zwei bis vier Monaten erfolgte durch Kachexie bedingter Exitus.

Morphologie: In Nervenzellen des ZNS und PNS, in Viszerazellen, Makrophagen sowie Astrozyten liegen metachromatische Granula vor. Astrozytäre Gliosis tritt auf. Das Speichermaterial besteht aus lamellären, zum Teil konzentrisch geschichteten membranösen Körpern oder prismatischen Anhäufungen, die Beziehungen zu Lysosomen aufweisen. Gliale Einschlüsse bestehen aus typisch angeordneten Bündeln paralleler Blättchen (HERS 1973).

Histochemie: Die Granula zeigen bei Cresylviolettfrärbung braune Metachromasie (ARENDR 1980).

Biochemie: In Fibroblasten kranker Menschen beträgr die Arylsulfatase-A-Aktivität 2 bis 6% gegenüber der von Kontrollfibroblasten (HERS 1973).

Diagnose: Metachromatisches Material ist sowohl in Schwannschen Zellen als auch in perivaskulären Phagozyten nachweisbar. Die Diagnosestellung erfolgt beim Menschen durch Nervenbiopsie wie auch durch Nachweis des Enzymdefektes in Fibroblastenkulturen, Urinsediment und durch Amniocentese gewonnene Amnioflüssigkeit (CROME 1976).

4.1.6. Sphingomyelinlipidose, Morbus Niemann-Pick

Erbgang: autosomal-rezessiv

Enzymdefekt: Sphingomyelinphosphodiesterase A oder B

Klinik: Ein fünf Monate alter Zwerqpudel (BUNDZA et al. 1979) zeigte Ataxien, Hypermetrien, kontinuierlichen Kopftremor und Gleichgewichtsstörungen sowie Hepatospleno-

megalie. Haus- (PERCY et al. 1971) sowie Siamkatzen (CHRISP et al. 1970) wiesen dieselbe Symptomatik auf. Exitus bei Menschen mit Morbus Niemann-Pick erfolgte am Ende des zweiten Lebensjahres.

Morphologie: Die Lunge des Zwergpudels ist noduliert. Es liegt Nekrose und Verlust der Purkinjezellen vor. Eine generalisierte Vakuolisierung der Zellen des ZNS, bei der Katze zudem der Ganglien, der Retina sowie des RES ist vorhanden. Die Nervenzellen sind geschwollen. Die Einschlüsse im Zytoplasma der Neuronen sowie der Milzmakrophagen sind multilamellär konzentrisch, enthalten einen dichten, amorphen Kern und sind von einer Membran umgeben.

Histochemie: Die Einschlüsse sind PAS-positiv, sudanophil, schwach Luxol-positiv und zeigen Autofluoreszenz.

Biochemie: Der Sphingomyelingehalt des Gehirnes des Zwergpudels ist gegenüber Kontrollwerten drei- bis fünffach erhöht. Die Sphingomyelinaseaktivität im Gehirn dieses Hundes fehlt gänzlich (BUNDZA et al. 1979).

Diagnose: Die Krankheit des Zwergpudels entspricht dem Erscheinungsbild der Sphingomyelinlipidose A des Menschen (BUNDZA et al. 1979). Die Diagnosestellung erfolgt beim Menschen pränatal mittels Amniocentese. Beim Zwergpudel basiert die Diagnose auf den morphologischen sowie biochemischen Befunden.

4.2. Mucopolysaccharidosen, MPS

4.2.1. Mucopolysaccharidose I und VI

Erbgang: autosomal-rezessiv

Enzymdefekt: MPS I : alpha-L-Iduronidase

MPS VI: Arylsulfatase B

Beim Menschen lassen sich auf Grund der charakteristischen Kombination von klinischen Schäden sowie dem jeweiligen Enzymdefekt zehn verschiedene Syndrome der MPS unterscheiden (MC KUSICK et al. 1978). Die MPS I des Menschen unterteilt sich in drei klinische Syndrome (HASKINS et al. 1980):

- das Hurler-Syndrom: die schwerste Form, Dysmorphien des Gesichtsschädels, Trübung der Kornea, mentale Retardation, multiple Knochendysplasien und Tod vor dem zehnten Lebensjahr bewirkend.
- das Scheie-Syndrom: die leichtere Form, die bei normal ausgebildeter Intelligenz Korneatrübung und Schädigung der Gelenke bei unter Umständen normaler Lebenserwartung beinhaltet.
- das Hurler-Scheie-Syndrom: die heterozygote Kombination beider Syndrome, von der Auswirkung her eine Mittelstellung zwischen ihnen einnehmend.

Klinik: Bei drei Dackeln (SCHALM 1977) lagen Skelettdeformationen, Hepatosplenomegalie, Trübung der Kornea und Taubheit vor. Die Karpalgelenke waren überstreckt. Ähnliche Bilder fanden sich bei drei Plotthunden (SHULL et al. 1982), die zudem Rechtsherzhypertrophie sowie Verengung der Disci der Wirbelsäule aufwiesen. Bei den beschriebenen Hunden traten keine zentralnervösen Symptome auf. Das Krankheitsbild war vergleichbar mit dem Hurler-Scheie-Syndrom des Menschen.

Bei der Katze zeigte sich eine ausgeprägte neurologische Komponente im Krankheitsbild. Eine leichte faciale Dysmorphie trat auf, die sich ab einem Alter von fünf Monaten in einem platten Gesichtsschädel mit kleinen Ohren manifestierte (HASKINS et al. 1983 a). Bei der Siamkatze (JEZYK et al. 1977; HASKINS et al. 1981) und der Kurzhaarkatze (HASKINS et al. 1983 b) fand sich ab einem Alter von sechs Wochen ein typisch plattes, breites Gesicht mit kornealer Trübung. Bilaterale Hüftgelenkssubluxationen lagen neben Degeneration und Fusion der Halswirbel vor. Die osteoplastische Wirbelsäule führte zu Kompressionen des Rückenmarkes, Paresen der Hinterhand bewirkend. Exitus erfolgte ab einem Alter von zwei Jahren. Diese Symptome waren der MPS VI des Menschen zuzuordnen.

Morphologie: Während bei der MPS I Hepatosplenomegalie auftritt, manche dieser Katzen zudem eine Häufung von Meningiomen zeigen (HASKINS et al. 1983 c), sind bei der MPS VI der Katze Leber und Milz pathologisch unauffällig.

Von Membranen umgebene, zytoplasmatische Vakuolen finden sich in Nervenzellen, Hepatozyten, Fibroblasten, Leukozyten und glatten Muskelzellen. Die Leptomeningen sind verdickt. Besonders in ihrer Nähe zeigt sich bei der Katze ein Verlust der Neuronen und Astrozytosis (HASKINS et al. 1983 a). Zum Teil finden sich membranumschlossene Granula mit feiner interner Matrix. Charakteristische "zebra bodies" mit regelmäßiger Querschichtung der Lamellen sind beim Menschen (ARENDT 1980) sowie bei der Katze (HASKINS et al. 1981) beschrieben.

Histochemie: Das Speichermaterial färbt sich PAS-positiv, die Granula in Leukozyten mit Toluidinblau metachromatisch an.

Biochemie: Katzen mit MPS I zeigen exzessive Dermatan- und Heparanausscheidung im Urin. Die alpha-L-Iduronidaseaktivität in Leukozyten dieser Katzen beträgt 5% des Normalwertes (HASKINS et al. 1983 a). Katzen mit MPS VI weisen in Fibroblasten eine Arylsulfataseaktivität von 6% bei homozygot kranken Tieren gegenüber dem Normalwert auf. Bei heterozygot kranken Katzen liegt ein Mittelwert vor (HASKINS et al. 1981). Messungen mittels angelegter Fibroblastenkulturen der kranken Plotthunde (SHULL et al. 1982) zeigen eine alpha-L-Iduronidaseaktivität von 1% gegenüber den Normalwerten.

Diagnose: Außer dem Nachweis des jeweiligen Enzymmangels erfolgt bei Katzen eine Woche nach der Geburt mittels des "Berry spot"-Testes (BERRY et al. 1960) der Nachweis einer exzessiven Ausscheidung von urinärem Glycosaminoglycan (HASKINS et al. 1981). Ein Nachweis der Einschlüsse ist bei den kranken Plotthunden mittels Hautbiopsie erfolgt. Zur Enzymbestimmung wurden daraus Fibroblastenkulturen angelegt (SHULL et al. 1982). Ein Zuchtprogramm ist von den kranken Plotthunden sowie von Katzen mit MPS VI (HASKINS et al. 1981) angelegt worden.

4.2.2. alpha-Mannosidose

Erbgang: autosomal-rezessiv

Enzymdefekt: alpha-Mannosidase

Häufigkeit: bei Aberdeen-Angus Rindern in Neuseeland

1:2.000, in Australien 1:5.000 (JOLLY 1979)

Klinik: Bei sieben Katzen lag Schwäche, Apathie, Dysmetrie, Kopftremor sowie Hepatomegalie vor. Exitus erfolgte spätestens am 90. Tag (VANDEVELDE 1982). Eine andere Katze wies zunehmend Skelettdeformationen multipler Art auf. Die Reflexe

waren verzögert (WALKEY et al. 1981). Rinder blieben im Wachstum zurück, zeigten milde Hydrocephalusausprägung und generelle Lymphknotenschwellung (JOLLY 1978 a).

Morphologie: Bei der Katze ist der Schädel deformiert, so daß die Hirnwindungen sich atypisch ausbilden. Zwei der sieben Katzen weisen polyzystische Nieren auf. Ausgebreitete Vakuolisierung findet sich in Nervenzellen, vaskulärem Endothel, Hepatozyten, in Schweißdrüsenzellen sowie Zellen des PNS. Spheroide Einschlüsse aus amorphem Material sind von einer Membran umgeben (VANDEVELDE 1982). Bei einer Katze liegt die Ausbildung von Meganeuriten vor (WALKLEY et al. 1981).

Histochemie: Weder in Gefrier- noch in Paraffinschnitten lassen sich die membrangebundenen Vakuolen mit den gebräuchlichen sowie speziellen Färbungen anfärben (VANDEVELDE et al. 1982).

Biochemie: Die Aktivität der alpha-Mannosidase beträgt bei kranken Katzen 0,003% gegenüber Normalwerten.

Diagnose: Die Mannosidose der Katzen entspricht der alpha-Mannosidose des Menschen. Die Krankheit wird diagnostisch festgestellt auf Grund des spezifischen Enzymmangels. Beim Rind wird mittels Hautbiopsien der Nachweis einer Vakuolisierung sowie Messung der Enzymaktivität durchgeführt (JOLLY 1978 b). Ein Zuchtprogramm ist bei Aberdeen-Anqus Rindern (JOLLY 1979) sowie bei Perserkatzen (VANDEVELDE et al. 1982) angelegt.

4.2.3. beta-Mannosidose:

Erbgang: autosomal-rezessiv

Enzymdefekt: beta-Mannosidase

Klinik: Bereits ab Geburt zeigte sich bei vier nubischen Ziegen (JONES et al. 1983) Gesichtsdysmorphismus, Muskelatrophie, Tremor, Taubheit, intermittierende Augenoszillationen bei Mikrophthalmie sowie Gelenkkontraktionen. Sie waren unfähig aufzustehen.

Morphologie: Am Gehirn findet sich neben Ventrikeldilatation eine Verringerung des Myelins. Eine generalisierte Vakuolisierung des Zytoplasmas von Neuronen, Fibrozyten, Endothelzellen sowie Makrophagen tritt auf. In den Vakuolen liegt wirbelartiges Material vor.

Histochemie: Das gespeicherte Material ist PAS-positiv.

Biochemie: Es liegt Akkumulation sowie urinaire Exkretion von Gewebs- und Plasma-beta-Mannosidose vor.

Diagnose: Die beta-Mannosidose wurde bisher nur bei Ziegen beschrieben (JONES et al. 1981). Im Unterschied zur alpha-Mannosidose liegen in den Vakuolen Membranwirbelbildungen vor. Es zeigt sich neonataler Myelinmangel. Der Nachweis des spezifischen Enzymmangels wird zur Diagnosestellung verwendet.

4.2.4. Fucosidose

Erbgang: aller Wahrscheinlichkeit nach autosomal-rezessiv
(KELLY et al. 1983)

Enzymdefekt: alpha-Fucosidase

Klinik: Bei zwei Springer Spaniels (KELLY et al. 1983) lagen progrediente Ataxien, Propriozeptionsdefizit, Dysphagie, Tremor des Kopfes und Gewichtsverlust vor. Beginn der ersten Krankheitserscheinungen mit zehn bzw. zwölf Monaten. Drei englische Springer Spaniels (HARTLEY et al. 1981) zeigten erste Anzeichen der Krankheit mit zwei bis drei Jahren. Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Krankheitserscheinungen wies der eine Hund bilateralen Nystagmus, der andere die Unfähigkeit zu schlucken auf. Keratome, wie sie bei fucosidosekranken Menschen auftraten (KORNFELD et al. 1977), wurden nicht nachgewiesen.

Morphologie: Eine Verdickung des Vagus auf einen Durchmesser von 7 mm (KELLY et al. 1983) bzw. 8 mm (HARTLEY et al. 1981) wird beschrieben. Die Nervenwurzeln sind geschwollen. Zytoplasmatische Vakuolisierung liegt generalisiert im ZNS, in 20 bis 30% aller Lymphozyten (KELLY et al. 1983), in den renalen Tubuli, in Pankreas, Lymphknoten und Lunge vor. Die Vakuolen sind von einer Membran umgeben und zumeist leer. Manche Neuronen enthalten membranumhülltes, amorphes Material, manche Bündel gebogener oder gerader Lamellen. Daneben tritt fibrinöse Astrozytose sowie Verlust von Myelin und Purkinjezellen auf.

Histochemie: Die meisten Vakuolen sprechen auf Färbungen in Gefrier- sowie Paraffinschnitten nicht an. Das aus ihnen herausgelöste Material ist ein Oligosaccharid (HARTLEY et al. 1981). Granula in Vakuolen mancher Neuronen sind PAS-positiv. Lipid läßt sich in den Vakuolen nicht nachweisen (KELLY et al. 1983).

Biochemie: Die alpha-Fucosidaseaktivität in Leukozyten sowie Fibroblasten kranker Hunde ist um den Faktor 100 gegenüber Kontrollwerten erniedrigt. Im Urin zeigt sich ein Anstieg von Oligosacchariden (KELLY et al. 1983).

Diagnose: Es wird darauf hingezielt, durch einen Blutproben-test bei Hunden die erniedrigte alpha-Fucosidaseaktivität bei verborgenen Fällen nachzuweisen, um dieses Gen aus Hundezuchten zu eliminieren (KELLY et al. 1983).

4.3. Glycogenosen

Erbgang: autosomal-rezessiv

Enzymdefekt:

Typ I	Morbus von Gierke:	Glucose-6-phosphatase
Typ II	Morbus Pompe:	Amylo-1,4-glucosidase
Typ III	Morbus Cori-Forbes:	Amylo-1,6-glucosidase
Typ IX	Morbus Lewis:	Phosphorylase-B-kinase

Klinik: Starke Lebervergrößerung lag bei vom Typ I der Glycogenosen befallenen Zwerggrassenhunden vor (BARDENS 1966). Schwedische Lapplandhunde wiesen Hepatomegalie, mäßige Hypoglykämie, Kardiomegalie sowie Erhöhung der leberspezifischen Enzyme auf. Ihnen war der Typ II der Glycogenose zuzuordnen (MOSTAFA 1970). Vier weibliche deutsche Schäferhunde zeigten erste Symptome ab einem Alter von zwei Monaten. Sie entwickelten eine progrediente Muskelschwäche, erschienen abwesend, abgemagert und zeigten ein erweitertes Abdomen auf Grund einer erheblich vergrößerten Leber. Zusätzlich wies eine Hündin einen Aszites auf. Diese Fälle wurden dem Typ III der Glycogenose zugeordnet (RAFIQUZZAMAN et al. 1976; SVENKERUD et al. 1978).

Morphologie: Hepatomegalie bei einem Lebergewicht zwischen 2 und 3,6 kg, mittelgradige Leberfibrose sowie allgemeine Vergrößerung der Lymphknoten liegt bei Hunden des Typs III der Glycogenose vor. Ihr Myocard ist leicht hypertroph (RAFIQUZZAMAN et al. 1976). Hunde der Glycogenose vom Typ II weisen Kardiomegalie auf (MOSTAFA 1970).

Eine granuläre Substanz findet sich in Leber-, Herz-, Muskel- und Nierenzellen. Die Leber zeigt schaumige Hepatozyten. Die Neuronen sind vakuolisiert und enthalten wechselnde Mengen frei liegender Granula. Myelinscheiden sind zum Teil zerstört und aufgefasert (Typ III der Glycogenose, RAFIQUZZAMAN et al. 1976). Freiliegende Granula in weitverbreiteten Lokalisationen wie Neuronen, Herz, Leber, Lunge, Nieren und Wänden von Blutgefäßen findet sich beim Typ II der Glycogenose der Katze (SANDSTRÖM et al. 1969) sowie des Hundes (MOSTAFA 1970). Granula in Endothelzellen sowie im PNS des Menschen sind bei diesem Glycogenosetyp sowohl frei im Zytoplasma als auch membranumhüllt (GOEBEL et al. 1978 a). Granula in Zellen von Ratten, die dem Typ IX der Glycogenose entsprechen, sind membranumhüllt (HAYNES et al. 1983).

Histochemie: Die Einschlüsse werden durch Diastase verdaut und sind PAS-positiv, rötliche Anfärbung (MOSTAFA 1970; RAFIQUZZAMAN et al. 1976).

Biochemie: Bei Hunden vom Typ III der Glycogenose ist Glycogen in der Leber dreieinhalbfach, in der Skelettmuskulatur sechseinhalbfach gegenüber Kontrollwerten erhöht (CEH et al. 1976). Der Wert der Amylo-1,6-glucosidase dieser Hunde liegt zwischen 0 und 7% gegenüber Kontrollwerten (SVENKERUD et al. 1978).

Diagnose: Auf Grund des Glucosetoleranztestes ist beim Hund die Diagnosestellung sowie eine Unterscheidung der Typen I bis III möglich (BARDENS 1966). Beim Menschen wird die Diagnose durch Leukozytenuntersuchung, pränatal an Hand der Untersuchung kultivierter Amnionzellen gestellt (ARENDET 1980).

4.4. Myoklonusepilepsie, Morbus Unverricht (Lafora-Disease)

Erbgang: autosomal-rezessiv

Enzymdefekt: unbekannt

Klinik: Bei zwei weiblichen Pudeln (HOLLAND et al. 1970) sowie fünf männlichen Bassets (DAHME et al. 1983) lagen, beginnend zwischen dem fünften und dem zwölften Lebensjahr, Krämpfe vom Grand Mal Typ vor. Zunächst partiell, zunehmend generalisiert, stellte sich beim Basset zuletzt ein Status epilepticus ein, wobei die interiktalen Zeiträume progredient sich verkürzten. Die Pudel waren lethargisch und depressiv. Eine andere familiäre Form der Epilepsie bei Hunden war gekennzeichnet durch konvulsive Krämpfe ab einem Alter von fünf Monaten. Durch äußere Stimuli, Veränderung der Umgebung werden diese Krämpfe provoziert (HEGREBERG 1979).

Morphologie: Intrazytoplasmatische Einschlüsse ("Lafora-bodies") finden sich mit unterschiedlicher Dichte im gesamten Hirn. In den Neuronen selbst lagern die Einschlüsse im Bereich des Perikaryons, in Dendriten sowie Neuriten. Die Einschlüsse besitzen keine Grenzmembran, sind zumeist filamentös, manchmal granulär. Am Rande der Einschlüsse sind Filamente zu sehen, die mit normalen oder beschädigten Zellorganellen, besonders mitochondrialen Membranüberbleibseln, verbunden sind (DAHME et al. 1983). Die Einschlüsse sind spheroid und innen, bei filamentös-filziger Randzone, konzentrisch geschichtet. Bei den Bassethunden fehlen Einschlüsse in den motorischen Ursprungs- sowie den meisten hypothalamischen Kernen. Neuronale Degeneration mit Pyknose und Hyperchromasie liegt vor. In der Skelettmuskulatur liegt hyaline Degeneration vor (HEGREBERG 1979).

Histochemie: Die Einschlüsse sind PAS-positiv, resistent gegenüber Diastase, Sudan Schwarz B negativ und HE basophil.

Biochemie: Die Einschlüsse erweisen sich als zusammengesetzt aus polysaccharidreichem Material (HEGREBERG 1979). Wird der Nachweis des Mangels an einem "Glycogen-branching enzyme" (ZIMMERMANN et al. 1982) bestätigt, wäre die Myoklonusepilepsie den Glycogenosen zuzurechnen.

Diagnose: Solange der Enzymdefekt noch unbekannt bzw. nicht bestätigt ist, wird die Diagnose an Hand des klinischen Bildes sowie des Nachweises der typischen Laforaeinschlüsse gestellt.

5. Differentialdiagnostik

5.1. Differentialdiagnose der LSK

An Hand einer Übersicht wird deutlich, daß die LSK, trotz oft ähnlicher Krankheitsbilder, sich in einigen Punkten voneinander unterscheiden lassen. Weggelassen sind hier die in fast allen LSK übereinstimmenden Befunde, wie das Auftreten von Ataxien und Krämpfen sowie die generalisierte oder mehr lokalisierte Vakuolisierung der Zellen:

NCL	nein	6 M	-	-	+	+	+	+	+	-	pleomorph
GM ₁ -Gangliosidose	ja	5 M	Hd. Ktz.+	Ktz.+	(+)	+			-	-	lamellär
GM ₂ -Gangliosidose	ja	6 M	Ktz.+	-	+	+			+	+/-	lamellär
Morbus Gaucher	ja	4 M		-	-			-			Gaucherzellen
Morbus Krabbe	ja	3M-4J			+	-		-			Globoidzellen
Metachromat. Leukodyst.	ja	1 M									lamelliert
Morbus Niemann-Pick	ja	5 M		+	+	+	+	(+)	+		lamellär
Mucopolysaccharidose I VI	ja		+	+	+						amorph
Mannosidose alpha beta	ja	Geburt	+	+	-	-	-	-	+	+	amorph
Fucosidose	ja	1-2 J			(+)	-	-			+	lamellär
Glycogenose I	ja			+	rötl.						Granula
II	ja			+	rötl.						Granula
III	ja	2 M		+	rötl.						Granula
Myoklonusepilepsie	nein	5M-12J	-		+	-					Laforaeinschlusssk

5.2. Differentialdiagnosen zur NCL

Lipofuszin-Ceroid-ähnliche Pigmente akkumulieren nicht nur bei den Formen der NCL, sondern auch bei anderen Krankheiten, bei Intoxikationen, bei Mangelzuständen an bestimmten Stoffen sowie im alternden Körper (WOLFE et al. 1981).

5.2.1. Krankheiten mit Speicherung von Lipofuszin-Ceroid-ähnlichen Substanzen

Gelegentlich findet bei Fällen von Morbus Tay-Sachs (GM₂-Gangliosidose) eine Speicherung dieser Substanz statt. Im Unterschied zu den meisten Fällen der NCL liegt eine Vergrößerung der Neuronen hier vor (CORK et al. 1977). Der als pathognomonisch für die GM₂-Gangliosidose geltende kirschrote Fleck am Augenhintergrund findet sich bei der NCL nicht. Im Gegensatz zur caninen NCL zeichnet sich die Krankheit durch vorherrschende Speicherung von löslichem Material aus und weist eine starke Zunahme der GM₂-Gangliosidkonzentration im Gehirn auf (KARBE 1970).

Auch in Fällen von Morbus Niemann-Pick (Sphingomyelinlipidose) zeigt sich gelegentlich eine Speicherung von Lipofuszin-Ceroid-ähnlicher Substanz. Im Unterschied zur NCL finden sich hier hauptsächlich Einschlußmuster, die einen dichten amorphen Kern aufweisen, der von multilamellären Schichten umgeben ist (BUNDZA et al. 1979). Hepatosplenomegalie liegt vor (PERCY et al. 1971; BUNDZA et al. 1979).

Alzheimer Krankheit, die mit Lipofuszin-Ceroid-ähnlichen Pigmentspeicherungen einhergehen kann, tritt erst im sechsten Jahrzehnt beim Menschen auf. Sialidose, Granu-

lomatose sowie adrenocorticales Adenom, die ebenfalls mit dieser Speicherung einhergehen können, sind auf Grund des klinischen Bildes auszuschließen (WOLFE et al. 1981).

5.2.2. Intoxikationen chemischer Natur

Bei Intoxikationen mit Chloroquin, Chlorphentermin, Methylviologen, Heroin-Methadon, Acetylmethyltetramethyltetralin, Tellur, Paraquat sowie Tamoxifen kann es zur Speicherung von Lipofuszin-Ceroid-ähnlichen Substanzen kommen (WOLFE et al. 1981; LÜLLMANN et al. 1981). Die meisten dieser Substanzen, die Intoxikation bewirken, weisen einen katamphilen Charakter auf: Sie besitzen kationische Seitenketten und zeigen sowohl hydrophile wie hydrophobe Eigenschaften (LÜLLMANN et al. 1973).

Bei Chloroquin- und Chlorphenterminintoxikationen liegt eine generalisierte Verteilung der Einschlüsse vor. Es zeigt sich eine zunehmende Anhäufung von Phospholipiden in den Lysosomen, die dadurch allmählich in Residualkörper verwandelt werden. Als Ursache wird eine Hemmung des Phospholipidabbaues durch Änderung der Substrateigenschaften der Phospholipidmoleküle angenommen (LÜLLMANN et al. 1973). Das Speichermaterial bei Chloroquinintoxikation zeigt Autofluoreszenz. Myopathien treten auf (KLINGHARDT et al. 1973).

Eine Lipidose des peripheren, jedoch nicht des zentralen Nervensystems erfolgt bei einer Intoxikation mit der Substanz AY-9944, ein Anticholesteraemikum. Es kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden (FRISCH et al. 1981).

Tamoxifen, eine antiöstrogen wirkende Substanz durch Blockierung der Östrogenrezeptoren, die bei fortgeschrittenen Mammarkarzinomen Anwendung findet, weist ebenfalls katamphi-

philen Charakter auf. Die Substanz induziert eine generelle Lipidose. Das Speichermaterial ist membranumhüllt und zeigt eine lamellierte oder kristalline Struktur. Es handelt sich um Lysosomen, die polare Lipide speichern. Diese Einschlüsse sind bei Ratten nachgewiesen, die in einer Versuchsanordnung eine Dosierung von Tamoxifen erhielten, die die Dosierung beim Menschen um den Faktor 100 überschritt (LÜLLMANN et al. 1981).

5.2.3. Pflanzliche Intoxikationen

Die chronische Intoxikation mit Phalaris sp. ist gekennzeichnet durch chronische neurologische Störungen mit Speicherung eines gelbbraunen Pigments in Neuronen und anderen Zellarten. Die lysosomale Speicherung des Pigments wird als sekundär geschehend angesehen (JOLLY 1978). Vergiftung mit Swainsona spp. zeigt eine Speicherung lysosomen-ähnlicher Strukturen bei Schafen, Rindern und Pferden sowohl intra- als auch extrazellulär (HUXTABLE 1972). Es liegt dabei gelbes Lipopigment vor (HUXTABLE 1970).

Ähnliche Vergiftungsbilder weisen Fälle bei Schafen und Rindern auf, die Astragalus aufgenommen haben. Bei trächtigen Tieren tritt Abort auf. Die gespeicherte Substanz ist löslich (HARTLEY et al. 1973 a, 1975).

Cerebellare Störungen durch Intoxikation mit Solanum fastigiatum in Brasilien (RIET-CORREA et al. 1983), Solanum kwebense in Südafrika (PIENAAR et al. 1976) und Solanum dimidatum in den USA (MENZIES et al. 1979) werden bei Rindern beschrieben. Es tritt Vakuolisierung, Degeneration und Verlust der Purkinjezellen mit axonalen Sphäroiden sowie wirbelförmig membranösen Einschlüssen auf. Die Hypothese wird aufgestellt (RIET-CORREA et al. 1983), daß diese Intoxikation eine induzierte LSK sei.

5.2.4. Vitamin E-Mangel

Bei 30 Scotch Terrier , einem Zwergpudel sowie einem Schnauzer, die alle eine spezielle, lebertranreiche Diät erhielten, fand sich generalisiert gelbbraunes Pigment. Die Hunde wiesen generelle Muskelschwäche, Alopezie, Dermatitis, Diarrhoe, abnormen Gang und vermehrte Unfruchtbarkeit auf. Pathologisch läßt sich eine braune Pigmentierung der Viszera einschließlich der viszeralen Lymphknoten nachweisen. Die histochemischen Eigenschaften des Pigmentes gleichen denen von Lipofuszin-Ceroid. Ein Vitamin E-Mangel tritt durch hohe Gaben ungesättigter Fettsäuren (Lebertran) auf. Dabei liegt eine starke Erniedrigung des Plasmacopherolwertes vor (CORDES et al. 1966). Vitamin E ist ein Antioxidant, das die Peroxidation von polyungesättigten Fettsäuren verhindert. Die Bildung von Lipofuszin-Ceroid-ähnlichen Substanzen kann durch hohe Vitamin E-Gaben verhindert werden (CSALLANY et al. 1977).

5.2.5. Lipofuszinose

Ein sechsjähriger Cocker Spaniel wies allmählich zunehmende Parese der Nachhand, Ataxien, Abmagerung trotz Polyphagie und Erhöhung des Blutzuckers auf. Sein Darm ist rotbraun, das Pankreasgewebe diffus schokoladenbraun verfärbt. Pigment findet sich generalisiert im Körper verteilt als feinkörnige bis grobschollige Speicherungen im Zytoplasma. Histochemisch zeigen sich Übereinstimmungen mit Lipofuszin-Ceroid-ähnlichem Pigment. Die Genese dieser Lipofuszinose wird durch die nachgewiesene Pankreasfunktionsstörung erklärt, die eine Vitamin E-Resorption herabsetzt (HÄNICHEN et al. 1971). Ein anderer Cocker Spaniel wies ab einem Alter von 13 Monaten die gleiche klinische Symptomatik auf.

Sein Darm ist dunkelbraungrün verfärbt. Speicherung eines Lipofuszin-Ceroid-ähnlichen Materials liegt generalisiert vor. Auch hier wird als Ursache eine Darm-Pankreasfunktionsstörung angenommen. Auf eine Therapie mit hohen Vitamin E-Gaben erfolgte keine Besserung (BECK 1974).

5.2.6. Altersbedingte Speicherung von Lipofuszin

Lipofuszingranula sind in der Regel vesikuliert, enthalten Partikel und wenige membranöse Strukturen. Die Größe, Form und Verteilung der membranumhüllten Granula ist überall im Körper gleich. Ultrastrukturell können sie homogen, vakuolisiert, lamelliert, grob granuliert und zusammengesetzt sein. Am häufigsten findet sich ein homogen-granuläres Muster, während der lamellierte Typus sehr selten ist, selbst bei alten Tieren, die starke Akkumulation von Lipofuszin aufweisen. Die Lipofuszingranula unterscheiden sich von Ceroid durch ihre Dichte, die Emissionsmaxima der Autofluoreszenz sowie ihre Farbe. Während die Ablagerung von Lipofuszin keine klinischen Auswirkungen erkennen läßt, tritt Ceroid als pathogenes Lipopigment wesentlich früher in größerer Menge auf. Ceroid zeigt auf die Zelle selbst aggressivere Auswirkungen als Lipofuszin, das im frühen Alter nur in geringer Menge in Zellen vorliegt (GLEES et al. 1976).

Lipofuszin findet sich oft in enger Nähe zu Mitochondrien. Manchmal weisen die Einschlüsse mitochondriale Cristae auf. Die Lipofuszininformation koinzidiert mit der Bildung von geschwollenen, degenerierten Mitochondrien, so daß ein enger Zusammenhang zwischen Lipofuszinbildung und mitochondrialer Degeneration vermutet wird. Dies wird nicht von allen Autoren bestätigt. Eine andere Vermutung sieht als Bildungsort des Lipofuszins die Lysosomen an. Dafür spricht, daß die Einschlüsse von einer "unit membran" umhüllt sind und saure Phosphataseaktivität zeigen (BRIZZEE et al. 1981).

Die autofluoreszierenden Bestandteile des Lipofusins bestehen aus miteinander (aus polyungesättigten Fettsäuren und Proteinen) vernetzten Polymeren, die Endprodukt dieser durch freie Radikale induzierten Reaktion sind (MIQUEL et al. 1977).

5.2.7. Lipodystrophien der Hunde

Die zuerst aufgedeckten Fälle von caniner NCL wurden als Lipodystrophie bezeichnet (KOPPANG 1960, 1962). Später wird für diese Krankheit die Bezeichnung NCL verwendet (KOPPANG 1970).

Ein Fall von Lipodystrophie bei einem Mischlingshund wird Fällen der English Setter mit caniner NCL zur Seite gestellt, wie sie HAGEN (1953) beschreibt. Dieser lipodystrophische Hund war ab einem Alter von einem Jahr blind, zeigte Diarrhoe und wies eine Atrophie des Kleinhirns auf. Zum Unterschied zur caninen NCL liegt bei diesem Hund nur leichte astrozytäre Gliosis sowie zuletzt völlige Paralyse vor. Die Neuronen sind geschwollen und mit amorphen Massen gefüllt, die histochemisch Übereinstimmung mit den Befunden bei caniner NCL zeigen (RIBELIN et al. 1956).

Zwei Cocker Spaniel mit degenerativer Lipodystrophie waren ebenfalls ab einem Alter von einem Jahr blind, zeigten Diarrhoe, Paralyse und wiesen einen Nervenzellzerfall, besonders im Kleinhirn, auf. Die Neuronen sind teilweise geschwollen. Histochemisch besteht das granuläre Speicher-material aus Phospholipiden sowie Lipoid-Proteinkomplexen. Autofluoreszenz ist nicht nachweisbar. Eine hochgradige Atrophie der Retina mit völligem Schwund der Stäbchen und Zäpfchen, der äußeren granulären und plexiformen Schicht liegt vor. In den Viszera finden sich keine Veränderungen. Der Fall wird in enger Nähe zur caninen NCL der English Setter sowie der Lipodystrophie des Mischlingshundes gesetzt (FANKHAUSER 1965).

IV Eigene Untersuchungen

1. Material und Methodik =====

1.1. Dalmatinerzuchtprogramm

Der Tierkörper eines 17 Monate alt gewordenen männlichen Dalmatinerhundes wurde am 17.9.1981 an das Institut für Tierpathologie München zur Sektion eingesandt mit folgender Anamnese: Der Hund zeigte seit einigen Monaten allmählich stärker werdende epileptische Anfälle. Er wich Gegenständen nicht aus, reagierte nicht mehr auf Zuruf, fraß nicht aus dem Napf, sondern machte in der Umgebung des Napfes Kaugewebungen. Schließlich trat ein Dauerkrampf ein, der zur Euthanasie des Hundes Anlaß gab.

Die Körpersektion ergab, außer einer umschriebenen, gemischtzelligen Pyelitis und einer dezenten Mitralfibrose, keine pathologischen Besonderheiten.

Neurohistologisch fand sich eine massive Speicherung von stark luxolophilem, PAS-positivem und sudanophilem Material in vielen Nervenzellperikarya, in einem Ganglion der Harnblasenwand sowie in den Kernzwickeln von Herzmuskelzellen.

Der Besitzer des Hundes gab auf Rückfrage als weitere Anamnese an: "Ab dem Alter von einem halben Jahr hatte man den Eindruck, daß er schlecht sieht. Später erkannte man, daß er zu spät reagierte - so lief er zum Beispiel gegen Bäume und durch eine geschlossene Glastüre, ohne das Hindernis rechtzeitig zu erkennen und abzubremsen."

Die vom Züchter ermittelte Anamnese ergab, daß etwa 25% der gezüchteten Dalmatinerhunde zentralnervöse Störungen aufweisen. Der Züchter habe deshalb mittlerweile diese

Zucht aufgegeben. Spontane Todesfälle seien bei Hündinnen vorgekommen. Die Hunde haben zum Teil bössartig reagiert oder panische Angst entwickelt, sobald sich ein Mensch ihnen genähert habe. Zwei in einem Zwinger zusammenge-sperrte Hunde seien stark abgemagert, seien unmotiviert umhergerannt und wären zuletzt übereinander hergefallen, sich einander anfressend. Der dabei eingreifende Züchter sei bössartig angefallen worden. Aus panischer Angst sei ein Hund aus dem im fünften Stock gelegenen Fenster gesprungen. Im übrigen wurde zugegeben, daß Inzestzucht bei dieser Zucht betrieben worden sei.

Auf Grund der Ermittlungen wurden am 5.11.1981 zwei weibliche und zwei männliche Dalmatiner aus dieser Zucht zum Aufbau eines Zuchtprogramms übernommen.

Eine der zwei Hündinnen ("Anne", Hündin a) warf bereits am 11.11.1981. Vater dieses ersten Wurfes war vermutlich "Adi", Hund A. Von diesen sechs Welpen überlebten drei männliche und ein weibliches Tier. Die Hunde dieses Wurfes (Tätowiernr. 1 bis 4) zeigten Zwergwuchs und Anzeichen von Kümern.

Der zweite Wurf derselben Hündin erfolgte am 10.11.1982 mit 13 Welpen, von denen sechs weibliche und fünf männliche Tiere (Tätowiernr. 5 bis 15) überlebten. Vater dieses Wurfes war "Alfi", Hund B. Der dritte Wurf dieser Hündin fand am 14.10.1983 statt. Vater dieses Wurfes war wiederum "Alfi", Hund B. Von den zehn Welpen des Wurfes überlebten drei männliche und zwei weibliche Tiere. Sie erhielten die Tätowiennummern 16 bis 20.

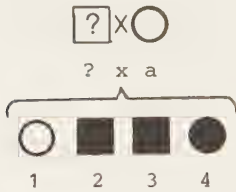
Zwei Würfe anderer Hündinnen (Nr. 10 und 15) wurden sofort nach der Geburt verbissen. Bei einem Wurf entwickelte sich eine Demodikose, die therapeutisch nicht zu beherrschen war.

Dalmatinerzuchtprogramm

Zur Zucht übernommene Tiere (November 1981):



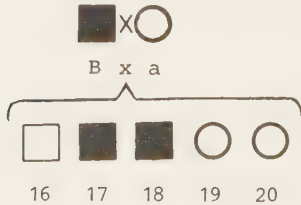
Erster Wurf (11.11.1981):



Zweiter Wurf (10.11.1982):



Dritter Wurf (14.10.1983):



Träger der caninen NCL



phänotypisch frei von caniner NCL

1.2. Methodik

1.2.1. Durchführung der Biopsien

1.2.1.1. Hautbiopsie

Zunächst wird im Nackenbereich mit 0,2 ml einprozentigem Lidocain s.c. lokal anästhesiert. Eine etwa fünf Mark-Stück-große Stelle wird geschoren und desinfiziert. Sodann wird eine Hautbiopsiestanze mit 1,2 bis 1,4 mm Durchmesser kräftig auf die Hautoberfläche gedrückt, zwei- bis dreimal manuell in Rotation gebracht und das herausgestanzte Hautstück mit einer Pinzette entnommen. Dieses wird in ein vorbereitetes Schälchen mit 6,25%iger Glutaraldehydlösung gegeben. Die Hautwunde wird durch Knopfnah mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial verschlossen. Nach acht Tagen ist die Naht zu entfernen.

Von den 24 Dalmatinern der Zucht wurden bei elf Tieren je eine, von fünf Tieren je zwei und von fünf Tieren je drei Hautbiopsien in verschiedenen zeitlichen Abständen genommen.

Alter der Hunde	Anzahl der Hunde
10 Tage	5
11 Wochen	5
5 Monate	3
6 Monate	14
12 Monate	1
15 Monate	4
21 Monate	4

Insgesamt wurden 36 Hautbiopsien vorgenommen.

Bei fünf Welpen wurde eine Hautbiopsie im Nackenbereich im Alter von zehn Tagen, elf Wochen und sechs Monaten durchgeführt.

1.2.1.2. Gehirnbiose

Diese Biopsien wurden in der Chir. Universitäts-Tierklinik unter Anleitung von Prof. Dr. U.Matis und Prof. Dr. Dr.h.c. H. Schebitz durchgeführt. Dabei wurde bei sechs Dalmatinern eine Gehirnbiose in einem Alter der Tiere von 15 Monaten (zwei Hunde) sowie 21 Monaten (vier Hunde) vorgenommen.

Die Hunde werden einleitend mit Thalamonal (5 ml/10 kg) und Atropin (0,05 mg/kg) intravenös narkotisiert. Eine anschließende Inhalationsnarkose wird mittels Halothan und eines N_2/O_2 -Gemisches (Mischungsverhältnis 3:1) durchgeführt. Auf dem Operationstisch wird der Hund in Bauchlage fixiert. Der Kopf wird gestreckt, hochgelagert, gut abgepolstert und abgestützt. Im Bereich des vorzunehmenden Eingriffs wird die Kopfhaut geschoren, desinfiziert und mit Operationstüchern seitlich abgedeckt. Ein etwa 5 cm langer, etwa 1 cm parallel der Crista sagittalis ext. durchgeführter Hautschnitt, in Höhe zwischen Proc. zygomaticus des Os Frontale und Beginn des Os interparietale verlaufend, legt den M. temporalis frei. Dieser wird drei bis vier Zentimeter längs des Faserverlaufs (an der Crista sagittalis ext. sich anheftend nach craniolateral hinziehend) gespalten. Der Schnitt beginnt direkt an der Anheftungsstelle des Muskels an der Crista sagittalis ext. Mit Spreizklammern werden Haut und Muskel auseinandergehalten.

Die günstigste Biopsiestelle bei dolichocephalen Hunden, zu denen die Dalmatinerrasse gehört, liegt einerseits in Höhe der Mitte der Ohrenbasis, andererseits drei bis vier Millimeter von der Medianen des Kopfes seitlich entfernt, am Ursprung der Crista sagittalis ext. Der median verlaufende Sinus sagittalis dorsalis des Gehirnes darf bei der Biopsie nicht getroffen werden. Biopsiert wird der Lobus parietalis

des Großhirns im Bereich der sensorischen Areale. Weiter cranial gelegen ist der Sulcus cruciatus, in dem ebenfalls ein stärkeres Gefäß verläuft. Auf Grund dieser anatomischen Gegebenheiten ergibt sich für die Biopsie selbst ein sehr kleiner, etwa pfennigstückgroßer Spielraum der Lokalisation. Zur sicheren Umgehung des Sinus sagittalis dorsalis ist die Biopsierichtung nach ventrolateral geneigt durchzuführen.

Mit einem Gerät, wie es zum Einfräsen von Bohrdrähten bei Knochenbrüchen Verwendung findet, wird an der beschriebenen Stelle ein Loch von 0,2 bis 0,3 cm Durchmesser durch die Knochenlamelle gebohrt. Die Bohrung ist dabei leicht nach ventrolateral gerichtet. Während der Bohrung wird mit Ringerlactatlösung ständig gespült, um ein Eindringen von Knochenspänen in die eröffnete Schädelhöhle zu vermeiden. Eine Meninghininadel mit 1,0 bis 1,2 mm Durchmesser, wie sie bei der Leberbiopsie verwendet wird, wird mit Mandrin in die Schädelhöhle eingeführt. Sie ist durch eine an ihrem Schaft aufgesetzte Arterienklemme gesichert, daß sie nicht tiefer als 0,3 bis 0,4 cm in das Gehirn eindringen kann, nachdem die Gehirnhüllen durchstoßen worden sind. Der Mandrin in ihr wird nun entfernt, durch aufgesetzte Spritze ein Unterdruck erzeugt und, unter Wahrung des Unterdruckes, die Meninghininadel entfernt. Das auf diese Weise biopsierte Hirngewebe wird zur Fixation sofort in 6,25%iges Glutaraldehyd überführt. In die Knochenwunde wird lyophilisiertes Knochenmark zur Blutstillung eingebracht. Die Muskelschicht wird durch eine fortlaufende Catgutnaht, die Haut durch Knopfnähte mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial verschlossen. Der Hund wird in eine Aufwachbox gelegt, bis zum Erwachen überwacht und währenddessen antibiotisch versorgt. Die Fäden der Hautnaht werden nach acht Tagen gezogen.

1.2.1.3. Lymphozytenanreicherung

Je acht bis zehn Milliliter Blut aus der V. saphena werden in NA-EDTA- oder Heparinröhrchen (50 E/ml) entnommen. Zur Lymphozytenanreicherung werden die Blutproben mit DMEM¹⁾/2% FKS²⁾ 1:3 verdünnt und 1:2 über einen 1,077-Ficoll-Hypaque-Dichtegradienten geschichtet. Es erfolgt 20 Minuten eine Zentrifugation bei 400 xg, sodann dreimaliges Waschen in PBS-A.³⁾ Nach dem letzten Waschvorgang wird bei 100 xg zentrifugiert. Das Zentrifugat wird in 0,1 bis 0,2 ml PBS-A resuspendiert und in kleine Zentrifugenröhrchen zur Elektronenmikroskopie überführt. Gemischt wird mit ca. 0,5 bis 1,0 ml dreiprozentigem Glutaraldehyd und fünf Minuten lang bei 500 bis 600 xg pelletiert. Der Glutaraldehyd wird abgegossen und die Zentrifugenröhrchen mit Waschlösung überschichtet.

1.2.1.4. Histologie und Histochemie

Formalinfixiertes Gewebe wurde in Paraffin eingebettet. Die vier bis sechs Mikrometer dicken Schnitte wurden nach den üblichen Verfahren behandelt und mit Hämatoxilin-Eosin, mit Luxol fast blue, Sudan Schwarz B, PAS und nach Nissl gefärbt.

In der Hämatoxilin-Eosinfärbung werden Kerne blau, das Zytoplasma rosa bis hellviolett und kollagene Fasern Eosinrot angefärbt. Ceroid-Lipofuszin erscheint gelblich.

Luxol fast blue dient zur Markscheidenfärbung und wird mit der Cresylviolettffärbung (Nissl) kombiniert. Die Markscheiden erscheinen dabei leuchtend blau, Zellkerne dunkel-

1) DMEM: Dubbeccos Modified Eagle Medium

2) FKS: Fetales Kälberserum

3) PBS-A: Phosphat gepufferte Saline ohne Ca^{++} und Mg^{++} -Ionen

blau, die graue Substanz des ZNS blaßtürkis. Lipide werden blau angefärbt, ebenso Phospholipide der Markscheide, für deren Anwesenheit diese Färbung als Indikator angesehen wird.

Bei der Sudan Schwarz B-Färbung geht der Farbstoff von der schlechteren Lösungsphase Alkohol in die bessere Lösungsphase Fett über. Lipide erscheinen demzufolge selektiv dunkelblau bis schwarz. Die PAS-Reaktion (Periodsäure-Schiff-Reaktion) dient zum Nachweis von Glykoproteinen, Glykogen und Glykolipiden sowie ungesättigten Fettsäuren und Phospholipiden. Bei der PAS-Reaktion geben die durch Oxidation mit Hilfe von Periodsäure entstehenden freien Aldehydgruppen mit dem Schiff-schen Reagens (farblose fuchsinschweflige Säure) eine Rotfärbung. Zellkerne erscheinen blau durch Gegenfärbung mit Hämalun.

Die Nissl-Methode weist mit Hilfe basischer Farbstoffe die Nisslschen Schollen im Perikaryon und in den breiteren Dendriten der Nervenzellen nach, die dunkelviolett erscheinen.

Hämatoxilin-Eosin gefärbte Hirnschnitte wurden in einem inversen Mikroskop (Zeiss ICM 405) mit einer Quecksilberhöchstdrucklampe (HBO 50 W), unter Verwendung von Kreuzfiltern, auf Autofluoreszenz im ultravioletten Bereich untersucht.

1.2.1.5. Biochemie

Eine Dünnschichtchromatographie von Lipidextrakten aus dem Gehirn zweier Dalmatiner wurde im Max-Planck-Institut

für Psychiatrie München¹⁾ durchgeführt. Dabei wurden je Hund etwa 200 µg Lipidextrakt auf Silicagelplatten aufgetragen. Zur Extraktion der Lipide wurde als organisches Laufmittel ein Chloroform-Methanol-Wassergemisch im Verhältnis 70:30:5 verwendet. Nach Erhitzen der Silicagelplatten im Trockenschrank auf 110° C für zehn Minuten wurde gegen 10 µg Standardlipide gemessen.

1.2.1.6. Elektronenmikroskopie

Kleine Gewebestücke, die zum Teil frisch entnommen wurden, zum Teil seit längerer Zeit in Formalin fixiert gewesen waren, wurden für drei Stunden in 6,25%iges Glutaraldehyd eingelegt. Anschließend wurde ein Blöckchen in Kubikmillimetergröße in etwa fünf bis zehn Teile geschnitten. Diese wurden über Nacht in Phosphatpufferlösung (PBS-A, pH 7,2) gewaschen. Postfixiert wurde für zwei Stunden in 1%igem Osmiumtetroxid, sodann dehydriert und in Epon-Harz eingebettet. Etwa ein Mikrometer dicke Semidünnschnitte wurden mit Toluidinblau angefärbt. Im weiteren wurden dann drei bis zehn nm dicke Ultradünnschnitte von ausgewählten Gebieten mittels Diamantmesser am Ultratom (Reichert-Jung) hergestellt, mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert und in einem Zeiss EM 10 A Elektronenmikroskop untersucht.

1) von Frau Dr. H. Christomanou

2. Ergebnisse

2.1. Klinik

Erste klinische Krankheitserscheinungen bei Dalmatinern mit caniner NCL traten in einem Alter von sechs Monaten auf. Die Tiere waren scheu, überängstlich, verkrochen sich in Ecken und reagierten überschießend verschreckt bei Versuchen, sich ihnen zu nähern. Es erschien, als verlören sie allmählich die Erinnerung an die sich ihnen nähernde Person, die zuvor vertraulich mit ihnen umgehen konnte. Mit zunehmendem Alter steigerte sich die Ängstlichkeit und schlug in einem Alter von neun Monaten bei Näherungsversuchen in Aggressivität um. Sie wurden bissig, ließen sich nur noch nach erfolgter Sedation mittels Blasrohr handhaben und fielen sich gegenseitig an. Ab einem Alter von 15 Monaten traten bei Versuchen, sie an der Leine zu führen, spontane epileptiforme Anfälle auf. Sie wiesen nun Anzeichen von Automutilation auf, so sich zunehmend verkrampfendes Zähneknirschen, bis Blut aus dem Maul troff oder blutiges Aufbeißen der eigenen Extremitäten. Mit 20 Monaten zeigten sich deutlich Tremor, Krämpfe, epileptische Anfälle, Manegebewegungen und Anrennen gegen Gegenstände. Eine in der chirurgischen Tierklinik der Universität München vorgenommene ophthalmoskopische Untersuchung ergab keinerlei feststellbare Veränderungen des Augenhintergrundes. Mehrere Würfe von Hündinnen mit caniner NCL wurden sofort nach der Geburt totgebissen oder erdrückt. Weiterhin betrieben diese Hündinnen Nestbau. Zum Teil bissen sie sich die Zitzen blutig. Auffallend war ein Überköten der Vorderpfoten bei schleichendem, raubtierartigem Gang, ständiges Hin- und Herpendeln des Kopfes sowie, bei einigen von ihnen, ein ständiges, leises "Vor-sich-Hinbrummen". Zunehmende Apathie und Desorientiertheit machten sich bemerkbar. Der Ernährungszustand war bei allen Tieren mit caniner NCL deutlich

reduziert, obwohl sie doppelte Futterrationen zugeteilt bekamen. Mit einem Alter von 22 Monaten zeigte sich Taumeln und Gegen-die-Wände-Anrennen. Die Hunde verschmutzten sehr stark, trotz intensiver Reinigung der Boxen und des Auslaufes, da sie sich in ihren Exkrementen wälzten.

Die erste, in der Zucht geborene Generation (Tiere mit den Tätowiernr. 5 bis 15) zeigte deutlichen Zwergwuchs.

Eine Blutuntersuchung von Tieren mit caniner NCL wurde im Alter von 21 Monaten in der medizinischen Tierklinik der Universität München durchgeführt (Hunde mit der Tätowiernr. 2, 3, 4, 10 und 15). Sie ergab eine Erniedrigung des Hämoglobingehaltes (9,2 bis 12,9 g/100 ml; Normwert: 15 bis 19 g/100 ml) und des Hämatokritwertes (28 bis 40%; Normwert: 44 bis 52%). Der Glukosegehalt des Blutes war erhöht (134 bis 203 mg/ml; Normwert: 55 bis 110 mg/ml) mit Ausnahme eines Hundes (Tätowiernr. 10, 96 mg/ml; Normwerte aus KRAFT et al. 1981).

2.2. Biochemie

Eine durch das Max-Planck-Institut für Psychiatrie München durchgeführte Untersuchung von Lipiden, unter anderem des Gangliosidgehaltes von Hirngewebe von Dalmatinern mit caniner NCL, erbrachte keine Veränderung des Gehaltes gegenüber den Normwerten.

2.3. Pathologie

Die Dalmatiner mit caniner NCL waren im Ernährungszustand mittelgradig bis stark reduziert. Bei einigen von ihnen fiel eine Uratsteinablagerung in den Nierenbecken auf.

Die Hirngewichte waren zum Teil reduziert:

Dalmatiner mit Tätowiernr.	2:	79 g
	3:	76 g
	4:	78 g
	6:	88 g
	7:	74 g
	11:	82 g
	12:	78 g
	14:	71 g
	17:	82 g
	18:	84 g,

entsprechend einem durchschnittlichen Hirngewicht dieser Hunde von 74,2 Gramm.

Fünf Dalmatiner, deren Hirngewicht in den letzten Jahren im Institut für Neuropathologie und Allgemeine Pathologie gewogen worden ist, wurden zum Vergleich herangezogen. Diese Tiere ließen am Hirn keinen besonderen Befund erkennen. Sie wiesen ein durchschnittliches Hirngewicht von 112,0 Gramm auf.

Das Hirngewicht der Dalmatiner mit caniner NCL, im Vergleich zu Kontrolldalmatinern, weist eine Reduktion um 37,8 Gramm auf. Prozentual beläuft sich das Hirngewicht auf 66,07% der Dalmatiner mit caniner NCL zu dem der Kontrollhunde.

2.4. Histologie und Histochemie

Granuläres Speichermaterial lagert sich im ZNS in den Perikarya der Neuronen ab, wobei teilweise die Zellkerne an die Peripherie der Zelle gedrängt werden (Abb. 1 b; Pfeile). Im Großhirncortex, im Bereich der subcortikalen

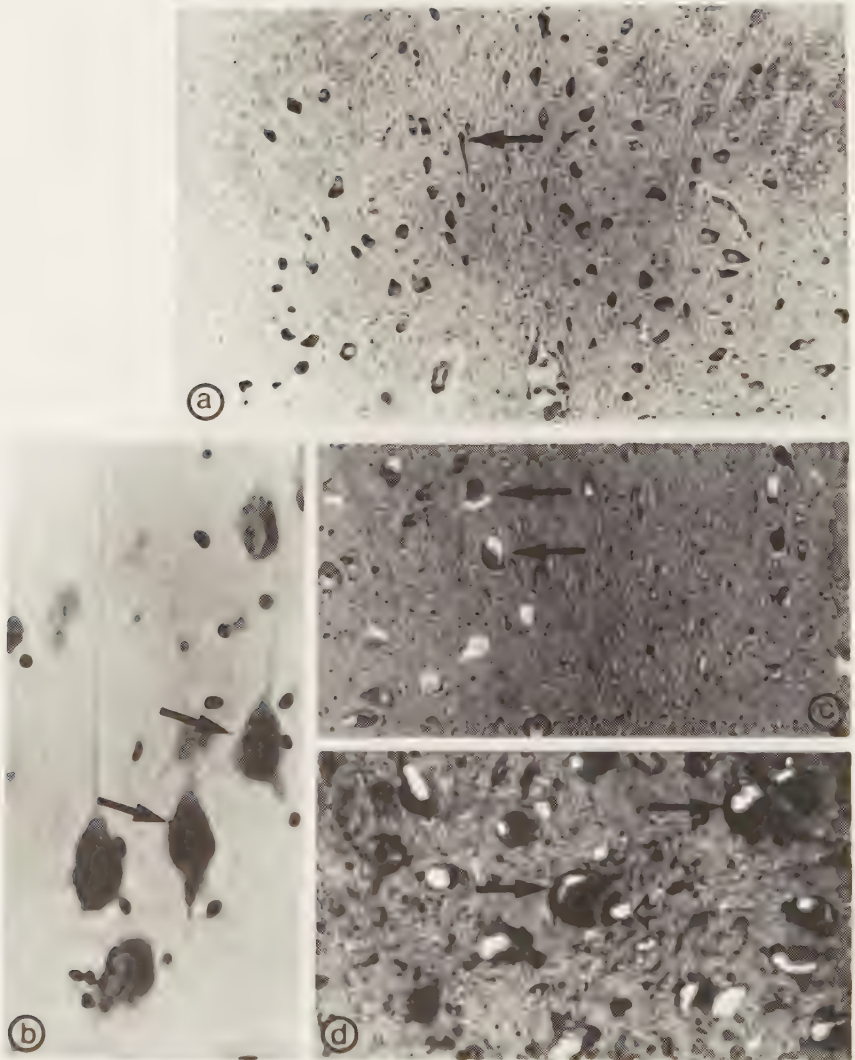


Abb. 1 = Histologie und Autofluoreszenz
a: ZNS, Okulmotorischer Kern. Luxol. x 40
b: ZNS, Ammonshorn. Luxol. x 160
c: ZNS, Okulmotorischer Kern. HE, Fluoreszenzmikroskopie. x 16
d: ZNS, Okulmotorischer Kern. HE, Fluoreszenzmikroskopie. x 45

Kerne sowie im Ammonshorn sind nahezu alle Nervenzellperikarya von Speicherungen betroffen. In der Regel füllt das granuläre Speichermaterial etwa ein Drittel bis ein Viertel des Perikaryons. Das Material lagert sich zum Teil auch in Neuriten (Abb. 1 a; Pfeil) ab.

In unmittelbarer Nähe des Zellkernes umgibt das Speichermaterial diesen mondsichelförmig, während peripher gelagertes Material mehr in unregelmäßig ovalen Feldern auftritt. Bei höherer Auflösung (Abb. 1 b) ist der granuläre Charakter der Speicherung deutlich zu erkennen. Die Zellkerne selbst erscheinen nicht verändert, während die Nervenzellen leicht geschwollen sind (Abb. 1 b; Pfeile).

Das Speichermaterial färbt sich bei der Hämatoxilin-Eosinfärbung rosa, mit Luxol fast blue blau, mit Sudan Schwarz B schwarz an und ist PAS (Perjodsäure-Schiff-Reaktion)-positiv. Am eindruckvollsten vom Farbkontrast her sind die Speicherungen mit der Luxol fast blue-Färbung zu sehen.

Im Zytoplasma von Neuronen findet sich im ultravioletten Strahlenbereich gelbgrünlich fluoreszierendes Material (Abb. 1 c und 1 d; Pfeile).

2.5. Elektronenmikroskopische Befunde

2.5.1. Feinstruktur der Speichersubstanz

Elektronenmikroskopisch lassen sich verschiedene Grundmuster der Speicherungen bei Dalmatinern mit caniner NCL unterscheiden:

- a) eine Wirbelbildung membranöser Lamellen, die, im Vergleich zu der sie umschließenden Grenzmembran und zu den anderen Musterungstypen, schwach kontrastiert erscheint: fingerabdruckartiger Typ.

- b) eine Stapelung von Lamellen, die, je nach Anschnitt der sphärischen Speicherung, parallel zueinander verlaufen: zebrastreifenartiger Typ, Teile des Kreisbogens und ganze Kreise miteinander beschreiben: kurvilinearer Typ, oder ein scherengitterartiges Muster ineinander verschränkter Membranen bilden: kristalloider Typ.
- c) granuläres bis homogenes Material, das erst bei sehr starker Vergrößerung teilweise membranartige Strukturen erkennen läßt.

Bei stärkeren Vergrößerungen läßt sich in den meisten Fällen eine das Speichermaterial umschließende Grenzmembran erkennen, die zumeist deutlich abgesetzt ist. Bei hoher Auflösung erscheint sie tri- bis pentalamellär zusammengesetzt (Abb. 2 a; Pfeile). Trilamelläre Grenzmembranen sind 6,6 nm stark. Sie setzen sich aus einer mittleren, etwa 3 nm starken Membran, einem beidseitig sie umgebenden, etwa 1 nm bemessenden, optisch leeren Raum sowie zwei, beidseitig sich anschließenden, etwa 1 nm starken, Membranen zusammen. Pentalamelläre Grenzmembranen entstehen durch die Anlagerung zweier trilamellärer Membranen, deren Außenmembranen dabei miteinander zu einer 2 bis 3 nm starken Membran verschmelzen. Diese Grenzmembran ist 13 nm stark.

- zu a) Strukturen vom fingerabdruckartigen Typ (Abb. 2 e) setzen sich aus schwach kontrastierten Membranen zusammen. Ihr Verlauf ist unregelmäßig. Sie stoßen in verschiedenster Winkelstellung aufeinander zu und verschmelzen miteinander. Dadurch nehmen sie zum Teil ein labyrinthisches Muster an, innerhalb dessen es in sich abgeschlossene Membranräume gibt. Die Membranen selbst sind etwa 6 nm stark, gleich der Stärke des zwischen ihnen liegenden optisch leeren Raumes. Teilweise gehen die Membranen in manchen

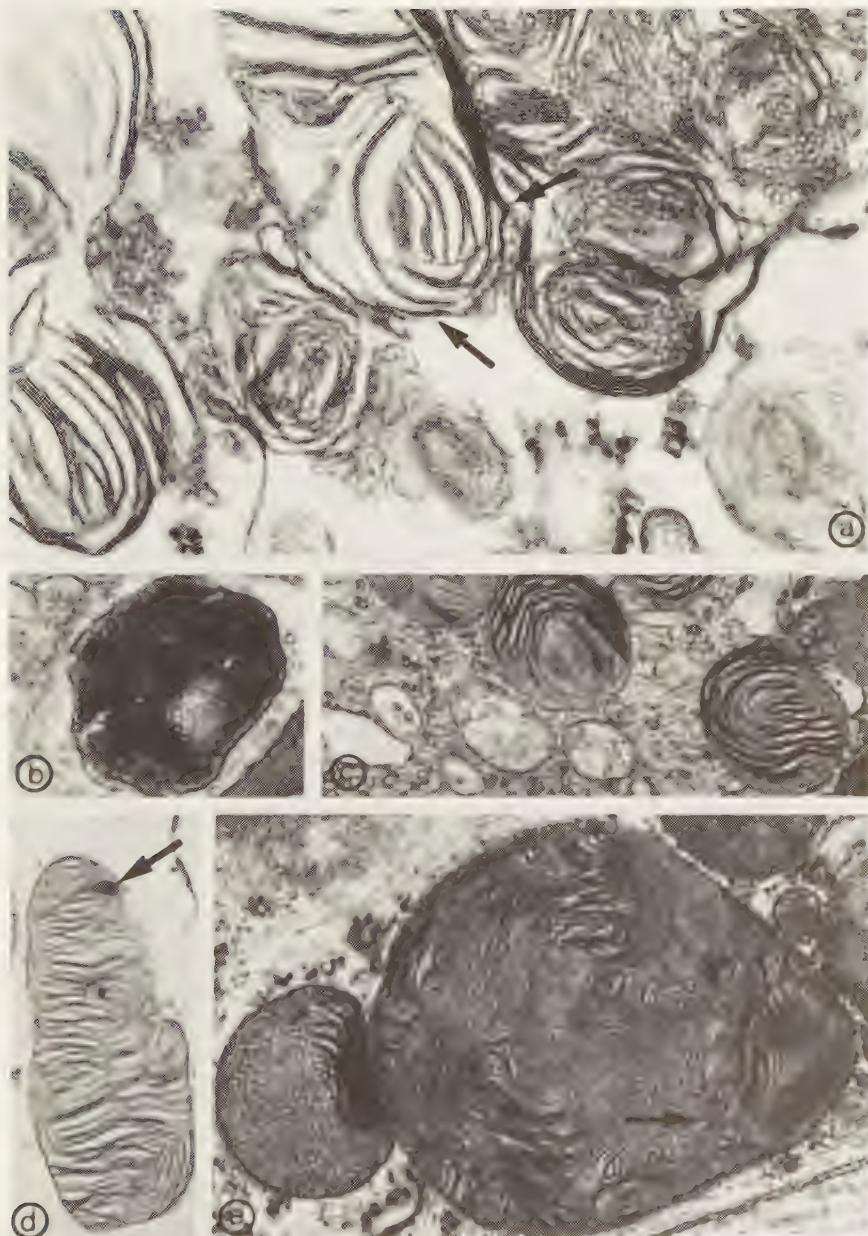


Abb. 2 : Ultrastruktur

2 a: ZNS, Ammonshorn. x 122 000

2 b: Herz, Muskelzelle, Nr. 7. x 99 000

2 c: Duodenum, Plexus submucosus, Nr. 2. x 38 000

2 d: Duodenum, Plexus submucosus, Nr. 2. x 38 000

2 e: Grenzstrang, Nr. 2. x 38 000

Arealen in ein granuläres bis homogen erscheinendes Muster über. Die Membranen verlaufen insgesamt ungerichtet.

Umschlossen wird der fingerabdruckartige Speichertyp von einer deutlich abgesetzten, elektronendichter erscheinenden Grenzmembran, die trilamellär aufgebaut ist. Der Verlauf der Grenzmembran selbst ist unregelmäßig.

zu b) Profile vom kurvilinearen Typ (Abb. 2 a) weisen eine Zusammensetzung aus einer Membrangrundstruktur auf, die der beschriebenen Grenzmembran in Anordnung und Stärke entspricht. Zumeist verlaufen drei, fünf oder sieben Membranen in gleichmäßigem Abstand nebeneinander her. Die Stärke der Membranen wechselt zwischen 1 und 3 nm. Sie bilden Teile des Kreisbogens, konzentrische und ovoide Ringe. Zum Teil befindet sich in ihrem Zentralbereich strukturloses bis granuläres Material. Teilweise lagern sich auch 15 und mehr Membranen zusammen, um nach gemeinsam durchlaufener Wegstrecke von Bruchteilen eines Mikrometers wieder auseinander zu streben. Die Verlaufsrichtung der Membranen ist weniger Schwankungen unterworfen als die der Membranen des fingerabdruckähnlichen Typs. Auch die sie begrenzende Membran verläuft gleichmäßiger.

Zebrastreifenartige Speicherungen (Abb. 2 d) sind von einer deutlichen Grenzmembran umschlossen. Etwa 20 bis 30 Membranen lagern sich in unregelmäßigen Abständen aneinander. Die Stärke der Membranen schwankt zwischen 5 und 25 nm, die des optisch leeren Zwischenraumes schwankt zwischen 5 und 30 nm. Die Membranen stoßen entweder direkt mit ihren Enden an die Grenzmembran oder es schiebt sich zwischen Membranende und Grenzmembran ein granulärer, etwa 30 bis 100 nm starker Randsaum, der der Grenzmembran innen eng anliegt und sich an einem Pol der Speicherung zu einer 0,1 bis 0,2 µm starken Granulaansammlung ausweitet. Stellen-

weise ist eine lamelläre Grundstruktur der zebrastreifenartigen Membranen zu erkennen. An anderen Stellen der Speicherung verwischen diese Membranen zu breiteren, weniger elektronendicht erscheinenden Streifen, deren Zustandekommen durch einen Schräganschnitt in bezug auf den Verlauf der Membranen erklärt werden kann. Nicht selten ist dieser Speichertyp gemeinsam mit dem kurvilinearen Typ in ein und derselben Zelle anzutreffen.

Speicherungen vom kristalloiden Typ sind nur sehr vereinzelt anzutreffen (Abb. 2 b, 2 c; Pfeil). Das kristalloide Muster bildet sich aus etwa 6 nm starken Membranen, die in einem Winkel von etwa 40 Grad sich als Membranbündel überkreuzen. Der Abstand zwischen den Membranen eines Bündels beträgt etwa 4 nm. Ein schmaler, optisch leerer Randsaum von etwa 5 nm Stärke trennt das gespeicherte Material von der Grenzmembran.

zu c) Speichermaterial vom granulären bis homogenen Typ bildet regelmäßige, rundliche Körper aus, die von einer etwa 6 nm starken Grenzmembran umschlossen werden (Abb. 2 e). Die Speicherung ist zum Teil von gleichmäßiger, granulärer Beschaffenheit oder, vom Material her homogener erscheinend, unterschiedlich elektronendicht, so daß ein wolkiger, verschwommener Eindruck entsteht. In mehreren Arealen bilden sich elektronendichter erscheinende Membranbündel vom fingerabdruckartigen Typ heraus. Die Einzellamellen messen etwa 2 bis 3 nm, ebenso der zwischen ihnen bestehende Abstand. Das granuläre bis homogene Material schließt dicht an die Grenzmembran an.

Die Speicherung als räumliches Gebilde enthält Membranbündel, die sich zum Teil übereinanderschlagen. Je nach Anschnittwinkel der Membranbündel treten ihr paralleler Verlauf, ihre kurvilinearen Umschlagstellen oder, als dritte Anschnittsebene, ihre scherengitterartige, kristalloid er-

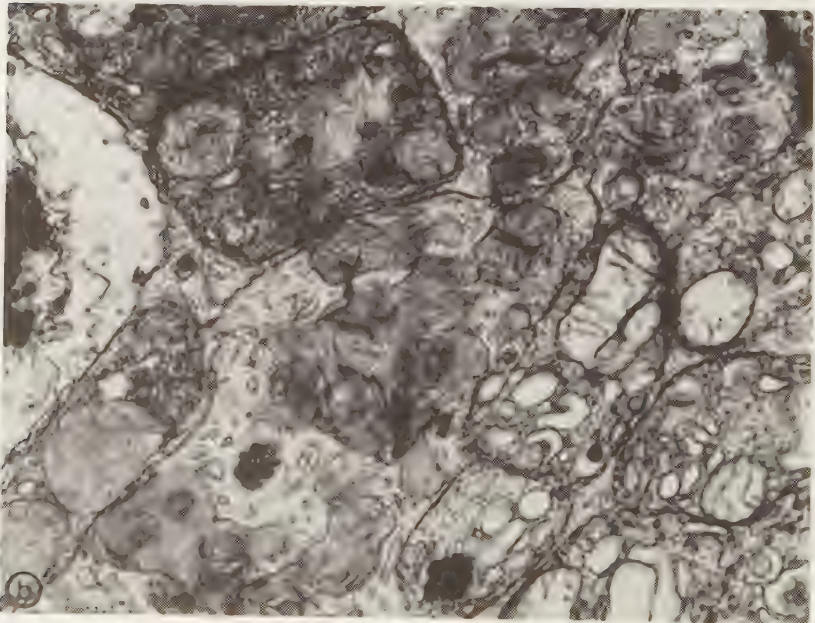
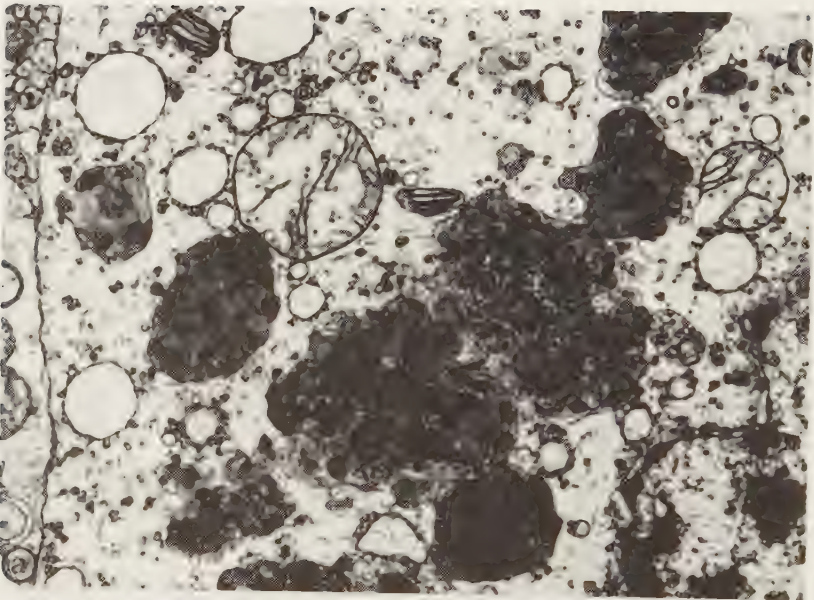


Abb. 3 i ZNS

3 a: ZNS, motorische Hirnrinde, Neuron. x 24 000

3 b: Retina, Neuron. x 24 000

scheinende Verschränkung der Membranen ineinander in den Vordergrund. Für eine ausschließlich durch die Raumlage bedingte Formation spricht, daß die Membranen aller drei Erscheinungsformen gleiche Stärken und gleiche Abstände zueinander besitzen sowie ihr Vorkommen in derselben Zelle. Kleine, kurvilineare Bereiche sind in Speicherungen des zebrastreifenartigen Typs (Abb. 2 d; Pfeil) zu sehen. Ein Übergang des zebrastreifenartigen sowie kurvilinearen in den kristalloiden Strukturtyp ist in einer Inselzelle des Pankreas (Abb. 4 a; Pfeil) erkennbar.

2.5.2. Qualität und Verteilungsmuster

Zur Darlegung des generellen Verteilungsmusters des Speichermaterials bei der caninen NCL dient der folgende tabellarische Überblick. Nicht alle Zellarten sowie Gewebe sind untersucht worden. Deutlich wird die Aussagekraft anderer als die dem ZNS angehörenden Gewebe zur Diagnosestellung der NCL. Auf Grund des Verteilungsmusters der Speicherungen scheidet die Skelettmuskulatur als aussagekräftige Biopsiemöglichkeit aus. Der Haut als leicht zugängliches Gewebe und als Trägerin verschiedener, Speicherungen enthaltender Zellarten ist bei der Biopsiewahl auf Grund dieser Tabelle der Vorzug zu geben. Einzig aussagekräftiger als die Haut, doch schwerer zugänglich und mit erheblichen Risiken für den Patienten verbunden, ist die Gehirnbiose. Nicht zuletzt aus tierschützerischen Gründen scheidet diese Biopsiemöglichkeit für eine routinemäßige Anwendung aus.

Der vorherrschende Strukturtyp des gespeicherten Materials ist bei den einzelnen Hunden der Dalmatinerzucht unterschiedlich. Zumeist erscheinen mehrere Speichertypen nebeneinander, manchmal in ein und derselben Zelle (Abb. 4 b). Dies fällt besonders bei den Speicherungen der Makrophagen

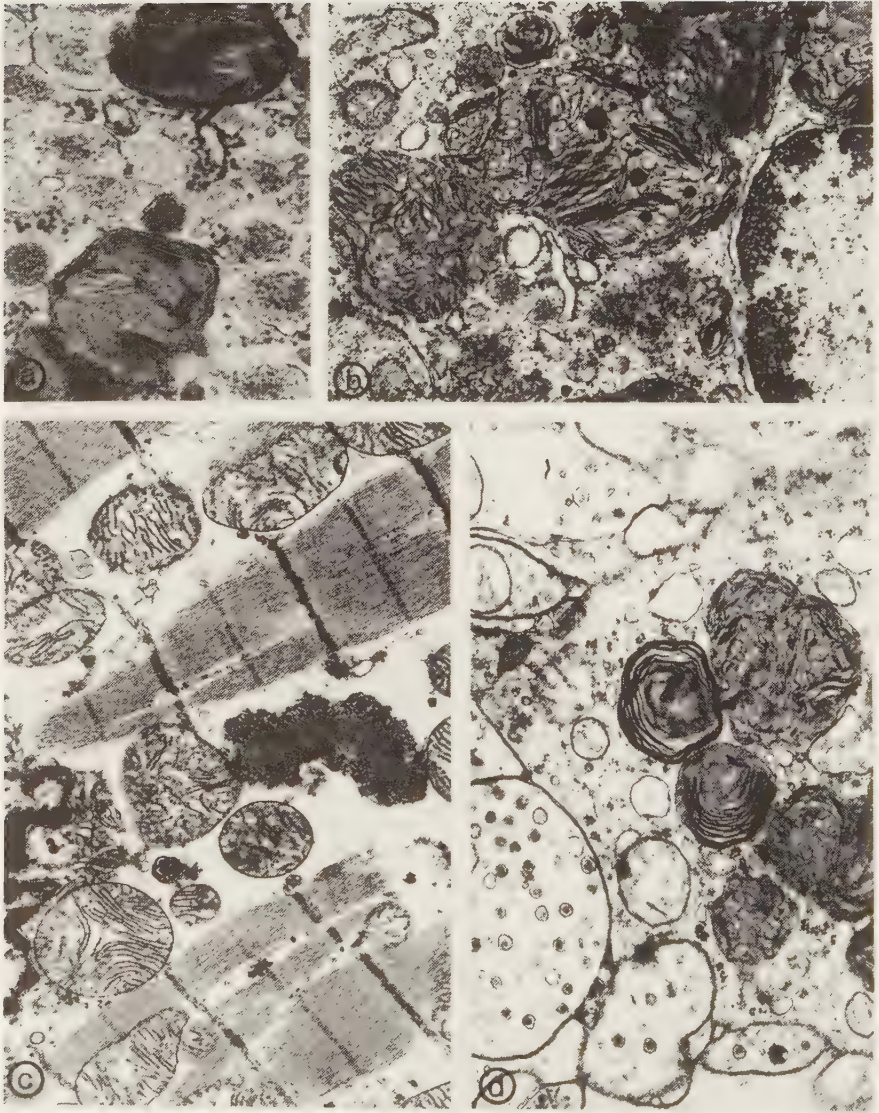


Abb. 4 : Organe

4 a: Pankreas, endokrine Zelle. x 48 000

4 b: Milz, Makrophage. x 38 000

4 c: Herz, Muskelzelle, Nr. 2. x 19 000

4 d: Duodenum, Plexus submucosus, Hüllzelle. x 23 000

der Milz auf. Dagegen weisen die Speicherungen in Herzmuskelzellen fast ausschließlich kurvilineare Musterungen auf (Abb. 4 c).

Von den 15 Hunden mit caniner NCL (mitgerechnet der Dalmatiner, durch dessen Autopsie und Untersuchung die Diagnose NCL gestellt und die Zucht aufgebaut wurde) weisen sechs Hunde hauptsächlich fingerabdruckartige, vier kurvilineare, drei granulär-homogene und zwei zebrastreifenartige Speicherungen auf.

Tabelle I zu Qualität und Verteilungsmustern des Speichermaterials

Organ/Gewebe	Zelltyp	Speichertyp				
		KL	FP	ZS	GH	KR
<u>Haut</u>	Epidermalz. (Abb. 6 c, 7 a)	++	++	++	+	-
	Fibrozyten des Coriums (Abb. 7 b, 8 c, 9 d)	++	+	+	++	-
	Glatte Muskelz. (Abb. 5 c, 5 d, 6 a, 8 a, 9 b)	++	++	+	++	-
	Anteile des PNS: - Hüllzellen (Abb. 6 b) - Axone (Abb. 9 c)	+++ +	+++ +	++ +	+++ +	- -
	Endothelz. (Abb. 5 b, 6 d, 8 b, 8 d, 9 a)	+++	+++	++	+++	-
<u>Muskelgewebe</u>	Glatte Muskelz.	++	+++	+	++	-
	Skelettmuskelz.	-	-	-	-	-
	Herzmuskelz. (Abb. 2 b, 4 c)	+	+++	-	-	+
<u>Nervengewebe</u>	Nervenzellen					
	Motor. Hirnrinde	+++	++	+	++	-
	Ammonshorn	+++	++	+	++	-

Tabelle I/2

Organ/Gewebe	Zelltyp	Speichertyp				
		KL	FP	ZS	GH	KR
Corp. geniculat. lat. Olive Area striata Cerebellum - Vermis Flocc. paraflocc. Retina Rückenmark - Grau Ggl. Gasserii Grenzstrang	Neuron	+++	++	+	++	-
	Neuron	+	++	+	+++	-
	Neuron	++	+	-	++	-
	Purkinjez.	+++	++	+	++	-
	Neuron	+++	++	-	++	-
	Neuron (Abb. 3 b)	+++	++	-	++	-
	Neuron	+	++	++	++	-
	Neuron	+++	++	+	-	+
	Neuron (Abb. 2 e)	++	++	+	++	-
	Astrozyt					
Glia periphere Hüllzellen -----	Oligodendrozyt	+++	++	+	++	-
	Hortegaglia					
	Satellitenz.	++	++	-	+	-
	Schwannsche Z.	+	++	-	++	-
	Remaksche Z.	+	++	+	++	-

Tabelle I/3

Organ/Gewebe	Zelltyp	Speichertyp				
		KL	FP	ZS	GH	KR
<u>Milz</u>	Makrophagen (Abb. 4 b)	++	+++	++	++	+
	Lymphozyten	+++	++	+	++	+
	Retikulumz.	+++	++	+	++	-
	Fibrozyt	++	++	++	+	-
	glatte Muskelz.	++	+	+	++	+
<u>Lymphknoten</u>	Makrophage	++	++	+	++	-
	Plasmaz.	++	++	+	++	-
<u>Blut</u>	Lymphozyt (Abb. 5 a)	+	-	-	+	-
	basophiler Granulozyt (Abb. 7 c)	+	-	-	-	-
<u>Duodenum</u>	Hauptz.	+	++	-	++	-
	Fibrozyt	++	+	-	++	-
	Panethsche Z.	++	+	-	++	-
	Glatte Muskelzellen	++	+	+	-	-

Tabelle I/4

Organ/Gewebe	Zelltyp	Speichertyp				
		KL	FP	ZS	GH	KR
Plexus submucosus	Neuron (Abb. 2 c)	++	++	+	++	-
	- Axon	+++	-	-	+	-
	Hüllzellen (Abb. 2 d, 4 d)	+++	++	-	++	-
<u>Pankreas</u>	exokrine Z.	++	++	-	++	-
	endokrine Z. (Abb. 4 a)	+	++	-	++	-
PNS	Hüllz.	+	++	+	++	-
	Endothelz.	+	++	+	++	-
<u>Kapillare</u>						
<u>Leber</u>						
Retikuloendotheliales System	Kupffersche Sternz.	+++	++	+	+	-
	Leberz.	++	+	-	+	-
Leberparenchym	Endothelz.	++	++	-	+	-
	Sinusoide					
Niere						
<u>Henlesche Schleife</u>	Epithelz.	++	+	-	+	-

Tabelle I/5

Organ/Gewebe	Zelltyp	Speichertyp				
		KL	FP	ZS	GH	KR
Endokrine Drüsen						
Hypophyse - Adenoh.	Mammotrope Z.	+	++	+	++	-
	Gonadotrope Z.	++	++	-	++	-
Nebenniere - Mark	chromaffine Z.	++	-	+	+	-
	Ganglienz.	+++	+	-	++	-
Schilddrüse	Follikularz.	++	+	+	+	-
	glatte Muskelz.	++	++	+	++	-
	C-Zelle	+	++	+	++	-

2.5.3. Gehirnbiopsie

Der Nachweis von Speichermaterial an Hand der Gehirnbiopsie erbringt gleichartige Ergebnisse, wie sie für die post mortem Untersuchung des Gehirns tabellarisch aufgelistet wurden. Da sich das Speichermaterial am deutlichsten in den Nervenzellperikarya ablagert, ergeben Gewebeausschnitte aus sensomotorischen Rindenarealen eine größere Ausbeute an Speichermaterial als Proben aus der weißen Substanz, die bei den sechs vorgenommenen Gehirnbiopsien ebenfalls mit-entnommen wurde.

Fünf der sechs Hunde erweisen sich auf Grund des biopsischen Befundes als homozygote Träger der caninen NCL. Kurvilineare, granuläre sowie fingerabdruckartige Speicherungstypen erscheinen in den Perikarya jedes zweiten bis dritten Neurons. Die Ultrastruktur des gespeicherten Materials entspricht den Befunden bei autoptisch gewonnenem Gehirnmaterial.

Die gewonnenen Biopsien enthalten in der Regel nur etwa 15 bis 20 Neuronen insgesamt, die als Zellnester in Liquor sowie Blutpunktat liegen. Außer in Neuronen sind in keiner anderen Zellart Speicherungen zu finden.

2.5.4. Lymphozyten des peripheren Blutes

Bei zwei von sechs untersuchten Dalmatinern weisen die lymphozytären Befunde verdachtsweise auf das Vorliegen von caniner NCL hin. Bei Dalmatiner Nr. 3 zeigte sich (Abb. 5 a) in einem von etwa 200 durchmusterten Lymphozyten ein granulärer bis membranöser Körper (s. Pfeil). Der etwa 1 μ m große Einschuß wird von einer dunkler konturierten Grenzmembran umgeben. Dalmatiner Nr. 2 weist in einem Lymphozyten ein ähnliches Bild auf.

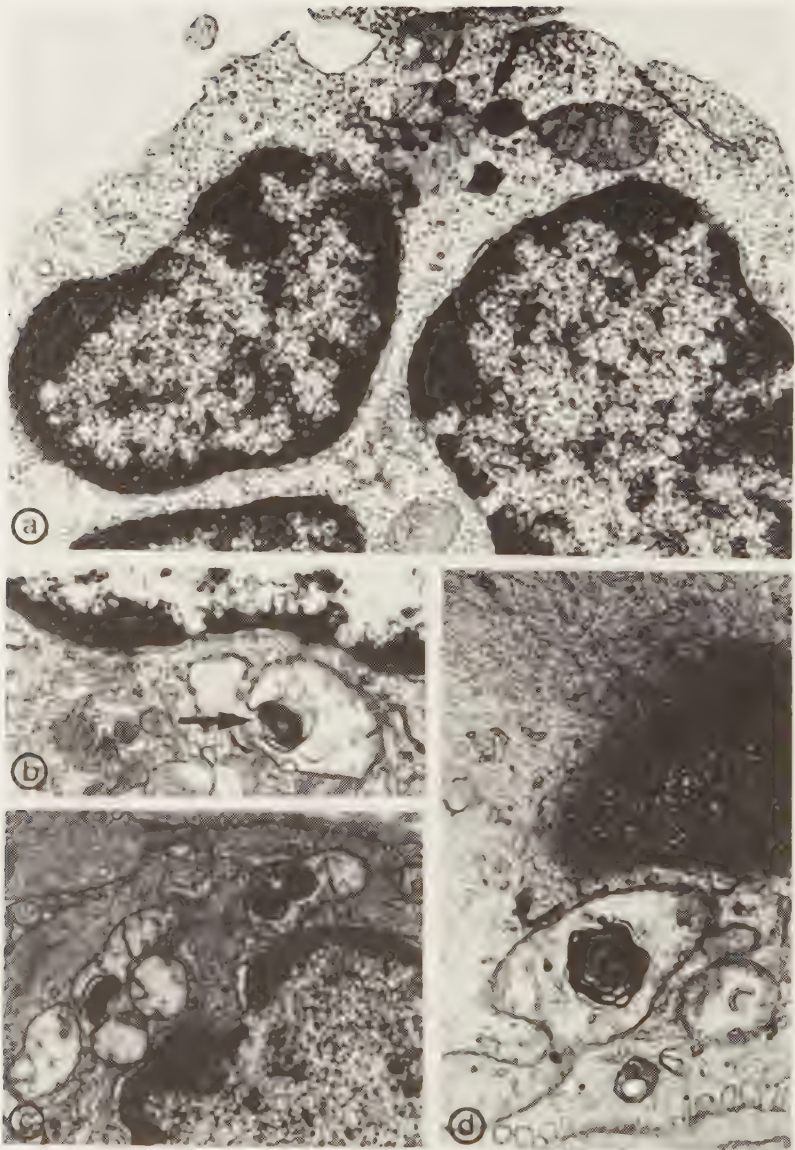


Abb. 5 : Lymphozyt; mitochondriale Einschlüsse

5 a: Lymphozyt, Nr. 3. x 39 000

5 b: Haut, Endothelzelle, Nr. 18. x 45 000

5 c: Haut, glatte Muskelzelle, Nr. 10. x 20 000

5 d: Haut, glatte Muskelzelle, Nr. 13. x 53 000

2.5.5. Hautbiopsie

Von den 21 durch Hautbiopsie untersuchten Hunden erweisen sich 11 Tiere als homozygote Träger der caninen NCL. Bei allen Hunden lassen sich Speicherungen in den Endothelzellen, bei sechs Hunden in den Anteilen des PNS, bei fünf Hunden in den glatten Muskelzellen, bei drei Hunden in Epithelzellen und bei zwei Hunden in Fibrozyten nachweisen.

2.5.5.1. erwachsener Hunde

Obwohl glatte Muskelzellen bei jedem der untersuchten Hunde aufzufinden sind, weisen nur fünf von ihnen in diesen Zellen Speicherungen auf. Eine pleomorphe Musterung der Speicherungen (Abb. 6 a) liegt auch hier vor, zum Teil in einer Zelle nebeneinander.

In Anteilen der PNS der Haut liegen Speicherungen in Perineuralzellen, Schwannschen Zellen und/oder Axonen vor. In Axonen ist bei einem Hund Speichermaterial zu sehen, während in Schwannschen Zellen bei sechs Hunden Einschlüsse zu finden sind. Die Musterung des Speichermaterials ist zumeist pleomorph. In einem Fall (Abb. 6 b) dominieren zebrastreifenartige neben kurvilinearen Speichertypen in einer Perineuralzelle. Jede zweite bis dritte Schwannsche Zelle enthält Speichermaterial. Nicht bei jedem Hund sind im elektronenmikroskopischen Bild Anteile des PNS in der Haut zu finden.

Bei drei Dalmatinern sind Speicherungen in Epidermalzellen aufzufinden (Abb. 6 c).

In betroffenen Gefäßendothelzellen der Haut finden sich zumeist ein bis zwei Speicherungen je Zelle. Es liegen

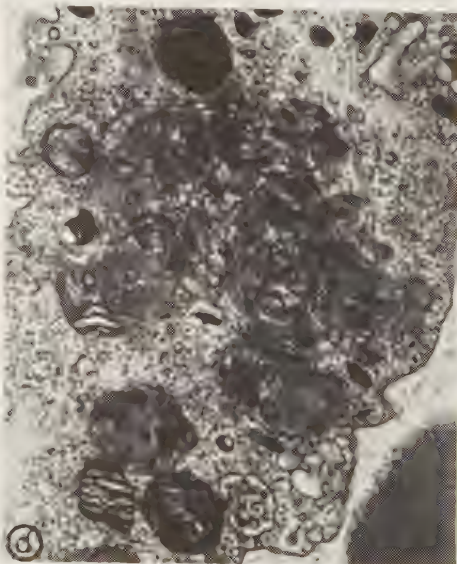
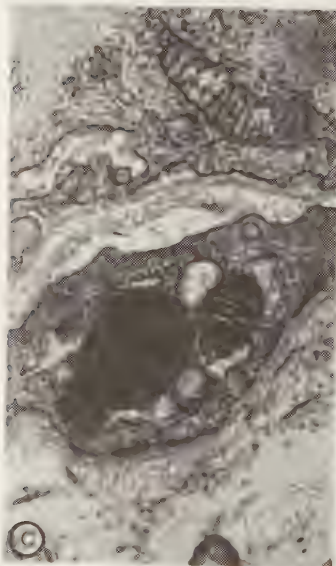
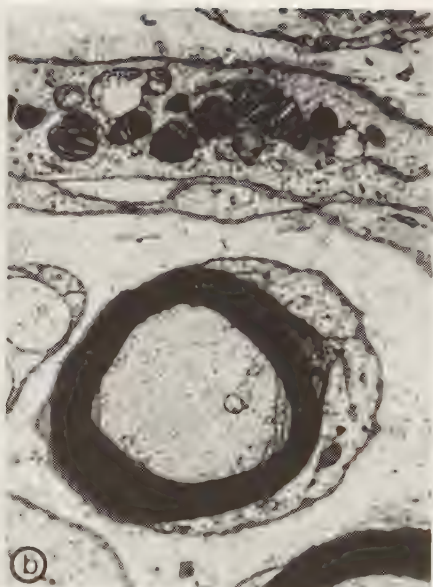
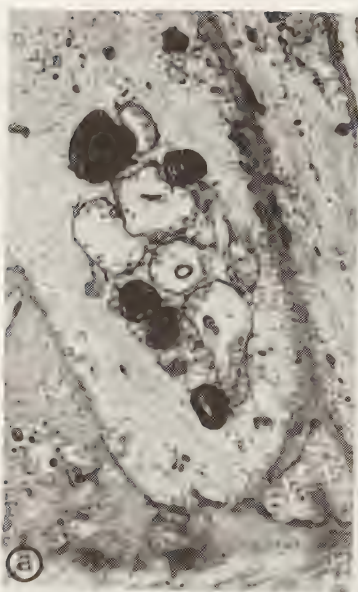


Abb. 6 | HAUT: Verteilungsmuster

6 a: HAUT, glatte Muskelzelle, Nr. 2. x 19 000

6 b: HAUT, PNS, Hüllzelle, Nr. 2. x 15 000

6 c: HAUT, Epidermalzelle, Nr. 4. x 20 000

6 d: HAUT, Endothelzelle, Nr. 2. x 20 000

mehrere Speicherungstypen vor (Abb. 6 d). Von zehn durchgemusterten Endothelzellen lassen durchschnittlich nur zwei bis drei Speichermaterial erkennen, was mit der Zufälligkeit des Schnittebenenverlaufs erklärt werden kann.

Bei zwei anderen Hunden sind Speicherungen in Fibrozyten zu sehen (Abb. 8 c). Bei erwachsenen Tieren zeigt sich eine Veränderung mit zunehmendem Alter der Tiere hinsichtlich Anzahl der betroffenen Zellen, der Speicherungen je Zelle sowie der Größe der Speicherungen.

Drei Dalmatiner weisen in einem Alter von 15 Monaten je betroffener Gefäßendothelzelle zwei bis drei Speicherungen auf. Diese Anzahl verdoppelt sich in etwa je Zelle bei wiederholt durchgeführter Hautbiopsie dieser Tiere in einem Alter von 21 Monaten. Zudem tritt eine numerische Zunahme von Zellen mit Speicherungen auf. Zwei Dalmatiner, die in einem Alter von vier und fünf Jahren hautbiopsiert werden, weisen gegenüber den 21 Monate alten Hunden keine Zunahme des Speichermaterials in den Gefäßendothelzellen auf. Derselbe Vorgang läßt sich an Hand der Schwannschen Zellen verfolgen.

Strukturveränderungen des Materials selbst lassen sich mit zunehmendem Alter der Tiere nicht feststellen.

2.5.5.2. Welpen - im Alter von

2.5.5.2.1. zehn Tagen

Bei zwei der fünf untersuchten Welpen finden sich im Zytoplasma verschiedener Zellarten verdächtige, auf canine NCL hindeutende Speicherungen.

In einer Epithelzelle (Abb. 7 a; Pfeile) liegen lamelläre Speicherungen vor, die dem zebrastreifenartigen Speichertyp zuzuordnen sind. Die Speicherungen enthalten an einem

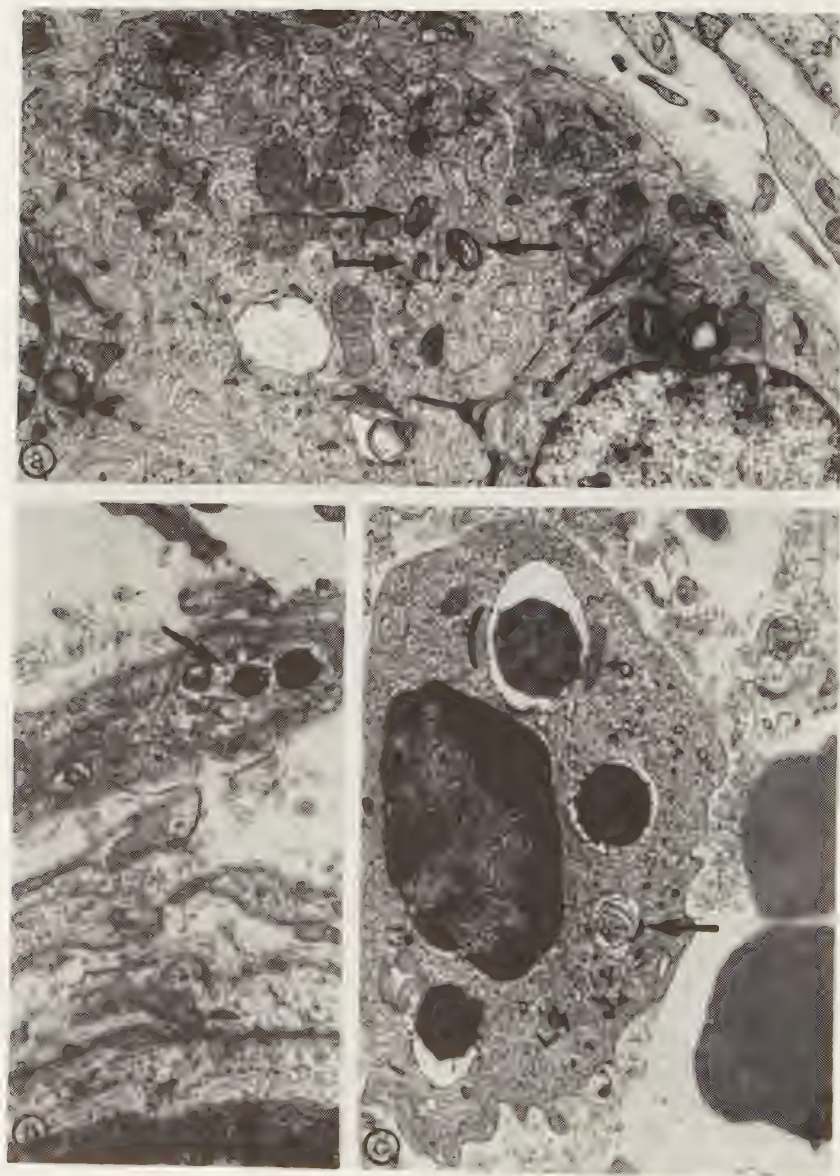


Abb. 7 : Haut: zehn Tage Alter

7 a: Haut, Epidermalzelle, Nr. 17 (zehn Tage).
x 19 000

7 b: Haut, Fibrozyt, Nr. 17 (zehn Tage). x 19 000

7 c: Haut, basophiler Granulozyt, Nr. 18 (zehn
Tage). x 19 000

Pol granuläres Material. Sie sind von einer Grenzmembran umgeben. Die Membranstärke liegt zwischen 11 und 16 nm, die der Grenzmembran bei etwa 5 nm. Die Räume zwischen den Membranen schwanken in ihrem Durchmesser zwischen 26 und 53 nm.

Ein Fibrozyt (Abb. 7 b; Pfeil) weist granuläres Material auf, das von einer Membran umgeben ist. Die Randzone einer Speicherung wird von konzentrisch aneinandergelagerten Lamellen gebildet, deren Stärke derjenigen des kurvilinearen Typs entspricht. Die Grenzmembran ist durch einen optisch leeren Raum vom Speichermaterial abgesetzt. In einem basophilen Granulozyten (Abb. 7 c; Pfeil) findet sich eine kurvilinearartige Membranschichtung, deren Ultrastruktur ebenfalls diesem Typ entspricht. Die Membranstärke beträgt 11 nm, die der Grenzmembran 5 nm. Der Durchmesser der Zwischenräume liegt bei 40 nm.

Sind die Befunde in diesen Zellarten Einzelfälle, so weist etwa jede zwanzigste bis dreißigste Endothelzelle verdächtiges, membranumschlossenes Material auf, das nicht deutlich einem bestimmten Speicherungstyp zuzuordnen ist. Die Größe der Speicherungen beträgt in keinem Fall mehr als 0,5 μm .

2.5.5.2.2. elf Wochen

In einer glatten Muskelzelle der Haut des Welpen, der im Alter von zehn Tagen in einer Epithelzelle zebrastreifenartige Speicherungen aufwies (Abb. 7 a), ist hier eine unregelmäßig geformte, ovale Speicherung zu sehen (Abb. 8 a; Pfeil), die von einer Grenzmembran umschlossen wird. Die Speicherung enthält granuläres Material. Die etwa 1 μm große Speicherung ist die einzige, die in glatten Muskelzellen der Welpen dieser Altersstufe aufzufinden ist.

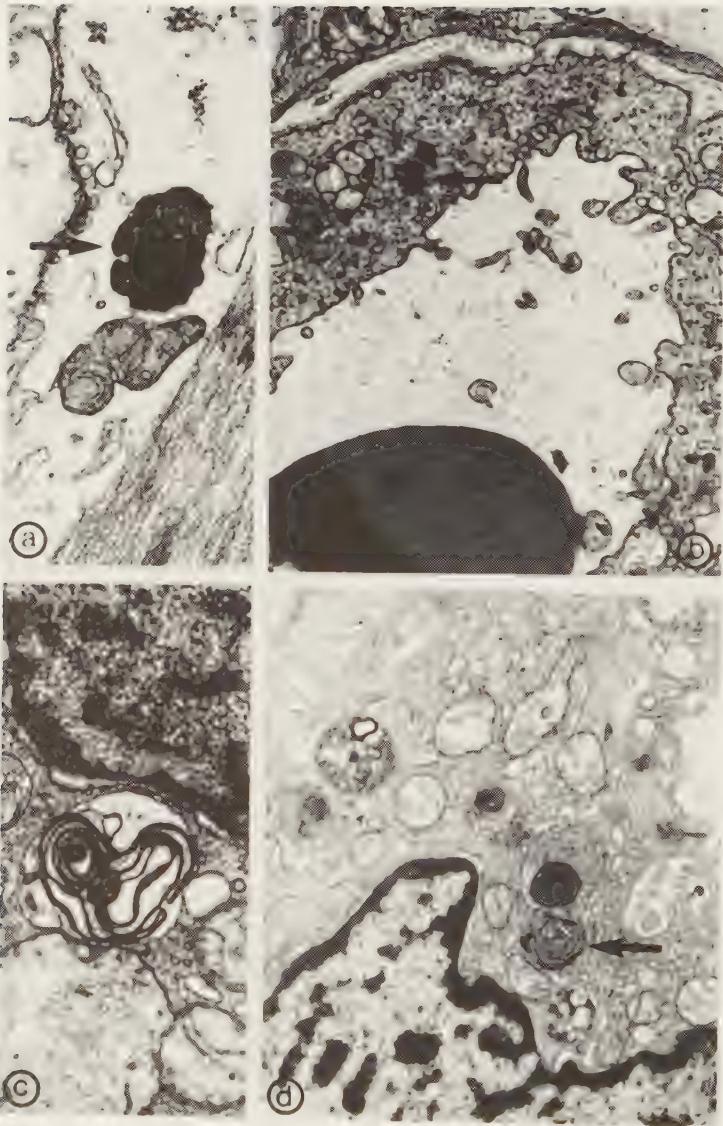


Abb. 8 a Haut: elf Wochen Alter; Speicherungstyp während verschiedener Altersstufen
 b Haut, glatte Muskelzelle, Nr. 17 (elf Wochen). x 19 000
 c Haut, Endothelzelle, Nr. 18 (elf Wochen). x 39 000
 d Haut, Fibrozyt, Nr. 10 (fünf Monate). x 20 000
 8 e Haut, Endothelzelle, Nr. 10 (13 Monate). x 19 000

In einer Endothelzelle des zweiten Welpen, der bereits im Alter von zehn Tagen in einem Fibrozyten sowie in Endothelzellen Material speichert, finden sich (Abb. 8 b; Pfeil) zwei unregelmäßig geformte, etwa $0,3\text{ }\mu\text{m}$ und $0,4\text{ }\mu\text{m}$ große Einschlüsse, die beide von einer elektronendichten Membran umgeben sind. Dieser Inhalt ist hauptsächlich granulär.

Im Vergleich zu den zehn Tage alten Welpen sind die Speicherungen nicht häufiger geworden. In Anteilen des PNS der Haut sind keine Speicherungen zu finden.

2.5.5.2.3. fünf Monaten

Zwei Dalmatiner weisen in jeder vierten bis fünften Endothelzelle Speicherungen auf (Abb. 9 a; Pfeil). Die etwa $0,5\text{ }\mu\text{m}$ großen Speicherungen sind von einer, gegenüber dem Inhalt der Speicherung, deutlich elektronendichteren Grenzmembran umgeben. Bündel paralleler Membranen überkreuzen sich in einem Gebiet (s. Pfeil) scherenartig. Granuläres Material füllt etwa die Hälfte des Einschlusses aus.

In Fibrozyten (Abb. 8 c) und Endothelzellen eines Dalmatiners (Nr. 10) finden sich locker gepackte kurvilineare Membranaufrollungen, die von einer Grenzmembran umschlossen sind. Die Membranstärke schwankt zwischen 15 und 40 nm. Der Durchmesser des Membranzwischenraums liegt zwischen 30 und 150 nm.

2.5.5.2.4. sechs Monaten

Etwa jede dritte durchmusterte Endothelzelle von Welpen mit caniner NCL weist nun Speichermaterial auf. Es ist noch undeutlich konturiert. Die konzentrischen Lamellen (Abb. 5 b), die granuläres Material umgeben, weisen auf einen kurvilinearen Typ hin. Dafür spricht ebenfalls die Stärke, die bei etwa 10 nm liegt und der Abstand der Membranen untereinander, der bis 20 nm beträgt.

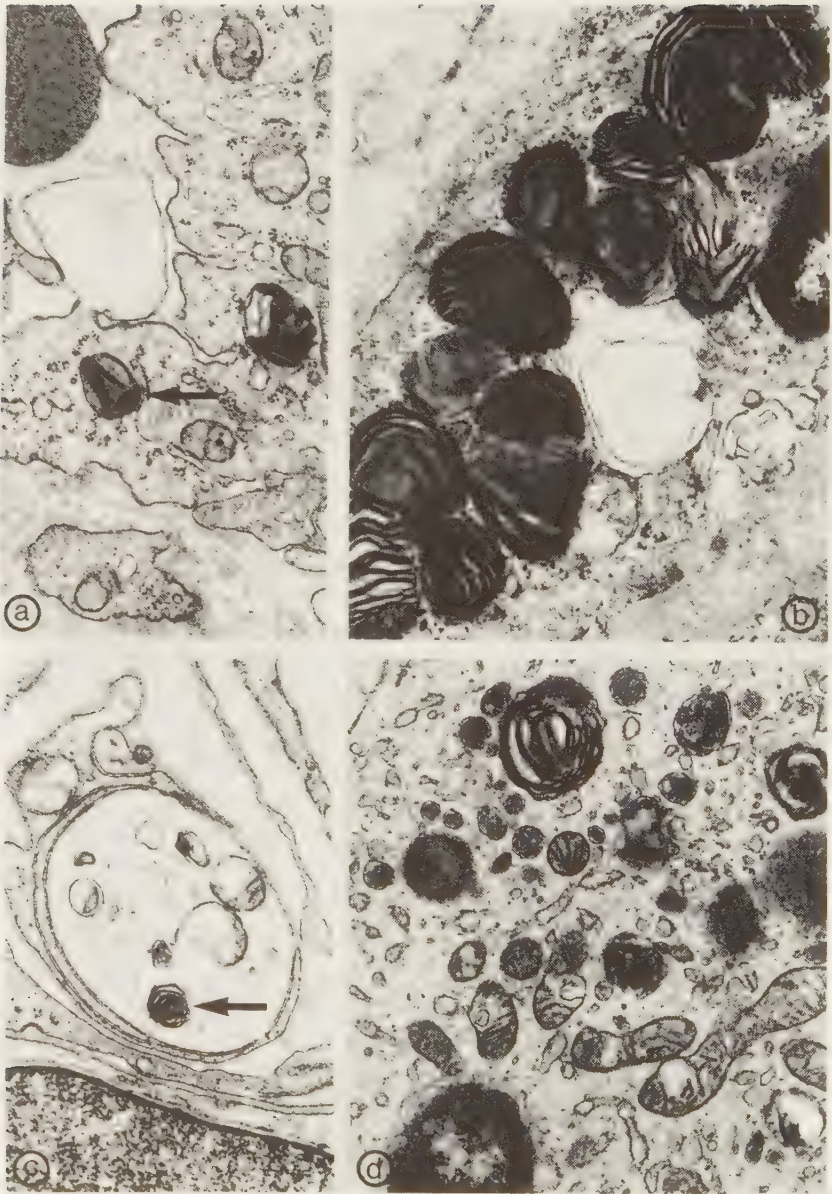


Abb. 9 : Haut: fünf, sechs und zwölf Monate Alter
 9 a: Haut, Endothelzelle, Nr. 7 (fünf Monate).
 x 20 000
 9 b: Haut, glatte Muskelzelle, Nr. 18 (sechs
 Monate). x 39 000
 9 c: Haut, PNS, Axon, Nr. 12 (sechs Monate).
 x 16 500
 9 d: Haut, Fibrozyt, Nr. 7 (12 Monate). x 24 000

In glatten Muskelzellen (Abb. 9 b) liegen nun zum Teil massive Speicherungen vor. Dabei liegt kurvilineares, zebrastreifenartiges sowie granulär-homogenes Speicher-material in ein und derselben Zelle nebeneinander. Die Lamellen der etwa 0,5 μm großen Einschlüsse weisen dieselbe Konfiguration und Stärke wie die der erwachsenen Tiere ultrastrukturell auf.

In einem Axon des PNS der Haut (Abb. 9 c; Pfeil) findet sich eine kurvilineare, etwa 0,3 μm messende Speicherung. Trotz der größeren Anzahl der in diesem Alter untersuchten Hunde ist im PNS ansonsten keine Speicherung zu sehen.

Eine kurvilineare Speicherung ist in einigen Fällen bei Hunden (Nr. 10 und 13) innerhalb von Mitochondrien (Abb. 5 d) zu sehen. Zwischen den etwa 15 nm starken Membranen liegt ein 6 bis 19 nm breiter Zwischenraum. Die Stärke der Grenzmembran beträgt etwa 4 nm.

2.5.5.2.5. zwölf Monaten

Typische Konfigurationen von kurvilinearen, fingerabdruckartigen und granulären Speicherungen mit Ausbildung einer Grenzmembran weist ein in diesem Alter untersuchtes Tier in Fibrozyten auf (Abb. 9 d). Die Ausbildung der Lamellen des fingerabdruckartigen Typs sowie die Einhaltung eines optisch leeren Randsaumes zwischen granulärem Speicher-material und der es begrenzenden Membran zeigen Übereinstimmung mit den Bildern älterer Hunde. Das Speichermaterial findet sich bei diesem Tier in Fibrozyten, in Endothelzellen sowie in glatten Muskelzellen.

Deutlich dem kurvilinearen Speichertyp zuzuordnende Einschlüsse (Abb. 8 d; Pfeil) weist ein Dalmatiner (Nr. 10) in Endothelzellen und Fibrozyten auf. Seine Speicherungen erschienen im Alter von fünf Monaten (Abb. 8 c) sehr locker

gepackt. Die Stärke der Grenzmembran beträgt etwa 5 nm, die der Membran 11 nm. Der Durchmesser des Zwischenraumes liegt bei 11 bis 27 nm.

V Diskussion

1. Klinik

Erste Anzeichen von neurologischen Störungen traten bei Dalmatinern im Alter von sechs Monaten (zweiter und dritter Wurf, Nr. 5 bis 20) und im Alter von zwölf Monaten (erster Wurf, Nr. 1 bis 4) auf. English Setter dagegen (KOPPANG 1973, 1974) wiesen erste neurologische Symptome erst in einem Alter von 14 bis 18 Monaten auf. Störungen des Sehvermögens gehörten zu den ersten Symptomen der English Setter, während Dalmatiner (mit Ausnahme des ersten, zur Autopsie eingesandten Hundes) erst mit etwa 20 Monaten in dieser Hinsicht klinisch auffällig waren. Eine Einschränkung des Sehvermögens wird auch bei Chihuahuas (RAC et al. 1975), Salukis (APPLEBY et al. 1982) und Cocker Spaniels (NIMMO WILKIE et al. 1982) berichtet. Eine ophthalmoskopische Untersuchung ergab ebenso wie bei Dackeln (CUMMINGS et al. 1977) und English Settern (KOPPANG 1973, 1974) keinerlei Veränderung des Augenhintergrundes.

Allen Fällen caniner NCL ist das Auftreten neurologischer Symptome wie Ataxien, Konvulsionen, Tremor des Kopfes, tonischklonischen Spasmen sowie abnormalen, steifen Ganges gemeinsam (KOPPANG 1973/1974; ARMSTRONG et al. 1982; RAC et al. 1982; CUMMINGS et al. 1977; VANDEVELDE et al. 1980; APPLEBY et al. 1982; BICHSEL et al. 1982; NIMMO WILKIE et al. 1982; HOOVER et al. 1984). Die Symptome nehmen dabei beständig an Stärke zu. Die früh auftretende Tendenz zur Aggressivität, bei Dalmatinern ab einem Alter von neun bis zwölf Monaten, fand sich auch bei einem Terriermischling (HOOVER et al. 1984) bereits ab vier Monaten.

Ein deutlicher Gewichtsverlust im Vergleich zu Kontrolltieren ließ sich übereinstimmend mit English Settern

(KOPPANG 1973, 1974) sowie Chihuahuas (RAC et al. 1975) nachweisen. Einzelne Dalmatiner erreichten ein Alter von sieben bis acht Jahren, während English Setter nicht älter als 26 Monate wurden (KOPPANG 1973, 1974). Ein Terrier-mischling erreichte ein Alter von neun (HOOVER et al. 1984), Dackel sieben (VANDEVELDE et al. 1980) und viereinhalb Jahren (CUMMINGS et al. 1977).

Auffallend in der Dalmatinerzucht waren die Unterschiede des Auftretens der klinischen Krankheitserscheinungen von Wurf zu Wurf. Neben dem unterschiedlichen zeitlichen Einsetzen der klinischen Symptomatik wiesen die Fälle der caninen NCL des ersten Wurfs eine wesentlich stärkere klinische Symptomatik auf als die Hunde des zweiten und dritten Wurfs.

2. Pathologie

=====

Übereinstimmend mit anderen Hunderassen findet sich ein reduzierter Ernährungszustand (KOPPANG 1973, 1974; RAC et al. 1975). Eine Verringerung des Hirngewichtes (bei Dalmatinern durchschnittlich 66%) zeigen auch English Setter. Deren durchschnittliches Hirngewicht liegt zwischen 60 und 70% (KOPPANG 1982).

Eine gelbliche bis gelblichbraune Verfärbung des Cortex, wie sie English Setter (KOPPANG 1973, 1974) sowie der Terriermischling (HOOVER et al. 1984) aufweisen, findet sich bei Dalmatinern ebensowenig wie die bei English Settern (KOPPANG 1973, 1974) beschriebene Duraverknöcherung und Ventrikeldilatation.

3. Histologie und Histochemie

=====

Eine klare Übereinstimmung mit den Befunden bei anderen Hunderassen besteht im färberischen Verhalten der Speicher-

substanz. Wie bei English Settern (KOPPANG 1973, 1974), Cocker Spaniels (NIMMO WILKIE et al. 1982) und Dackeln (VANDEVELDE et al. 1980) ist die Speichersubstanz PAS-(Perjodsäure-Schiff-Reaktion) positiv. Sie färbt sich mit Luxol fast blue, kombiniert mit der Cresylviolett-färbung nach Nissl, blau, mit Sudan Schwarz B schwarz und mit Hämatoxylin-Eosin gelb an. Dieselben Befunde sind bei der humanen NCL beschrieben (ZEMAN et al. 1970) worden.

Nicht alle Neuronen, wie etwa diejenigen der English Setter (KOPPANG 1973, 1974), jedoch die meisten enthalten Pigmentgranula, die sowohl focal wie auch peripher intrazytoplasmatisch gelagert sind. Schwellungen von Nervenzellperikarya mit Randständigkeit der Kerne (Abb. 1 b) finden sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen beim English Setter (KOPPANG 1973, 1974), Dackel (VANDEVELDE et al. 1980) sowie beim Terriermischling (HOOVER et al. 1984). Ein Verlust der Purkinjezellen, wie sie bei Dackeln (CUMMINGS et al. 1977) beschrieben ist, kann in Übereinstimmung mit den Untersuchungen bei English Settern (KOPPANG 1973, 1974) und einer anderen Dackelfamilie (VANDEVELDE et al. 1980) nicht gefunden werden.

Gelbgrünliche Autofluoreszenz weisen ebenfalls - neben den Dalmatinern - English Setter (KOPPANG 1973, 1974; ARMSTRONG et al. 1982), Cocker Spaniels (NIMMO WILKIE et al. 1982) sowie Dackel (VANDEVELDE et al. 1980; APPLEBY et al. 1982) auf.

4. Elektronenmikroskopie

4.1. Feinstruktur der Speichersubstanz

Das pleomorphe Bild der Speicherungsmuster in der Dalmatinerrasse deckt sich mit dem Befund beim English Setter (KOPPANG

1973 / 1974, 1982), bei Dackeln (CUMMINGS et al. 1977), Salukis (APPLEBY et al. 1982) sowie bei der juvenilen Form der humanen NCL (ZEMAN et al. 1970; SCHWENDEMANN 1982). Es dominieren kurvilineare sowie fingerabdruckartige Muster. Sie kommen zum Teil in ein und derselben Zelle vor, selten in ein und demselben Einschluß zusammen (KOPPANG 1982).

Im Unterschied zu 110 Tage alten English Settern (KOPPANG 1973, 1974) sind bei elf Wochen alten Dalmatinern die Speicherungen von einer Grenzmembran umgeben. Die von KOPPANG bei diesen English Settern beschriebenen Gebiete verdichteter zytoplasmatischer Strukturen sind bei Dalmatinern nicht zu finden.

Die lamelläre Grundstruktur der Speicherungen wird bei English Settern als fünfschichtig beschrieben, wobei abwechselnd drei dünnere und zwei dickere osmiophile Membranen aufeinander folgen (KOPPANG 1973 / 1974, 1982). Dalmatiner dagegen weisen als Grundstruktur der lamellären Speicherungen eine dreischichtige Membran auf. Lagern sich zwei aneinander (Abb. 2 a), so entsteht der Eindruck einer fünfschichtigen Membran. Die Dicke der fünfschichtigen Membran der English Setter beträgt 12 nm (KOPPANG 1973, 1974), die der Dalmatiner 14 nm. Bei Dackeln (CUMMINGS et al. 1977) werden dreischichtige Membranen mit einer Stärke von 9 nm beschrieben. Die der Dalmatiner beträgt 7 nm. Der Aufbau der Membranen der Dalmatiner entspricht dem der English Setter (KOPPANG 1973, 1974) und der Dackel (CUMMINGS et al. 1977).

4.2. Qualität und Verteilungsmuster

4.2.1. ZNS

Von allen Zellarten des Körpers sind am schwersten die Neu-

ronen betroffen, und zwar sowohl bei der caninen (KOPPANG 1973, 1974) als auch bei der humanen NCL (ZEMAN et al. 1970). Weisen bei den English Settern nahezu alle Neuronen erwachsener Tiere Speichermaterial auf (KOPPANG 1973, 1974), so ist bei den Dalmatinern nur etwa jedes zweite Neuron betroffen. Zellnekrosen sind, im Gegensatz zu English Settern (KOPPANG 1973, 1974) und zur humanen NCL (ZEMAN et al. 1970), auch bei älteren Dalmatinern selten. Lediglich eine Abdrängung des Zellkerns an die Peripherie der Zelle sowie eine Ausbuchtung des Neuriten durch die Masse der gespeicherten Substanz, ferner eine Vakuolisierung des Neuropils können festgestellt werden. Da die Anzahl der Speicherungen mit dem Alter des Tieres zunimmt, ist zu vermuten, daß eine fortschreitende Beeinträchtigung der Zellfunktion stattfindet. In Arealen eng aneinandergelagerter Speichersubstanz, die einen beträchtlichen Teil des Perikaryons ausfüllen kann, sind Zellorganellen fast gänzlich verschwunden (Abb. 2 a, 4 b). Trotz des großen Raumes, den die Speicherungen zum Teil beanspruchen, sind die Neuronen nur geringgradig geschwollen. So scheint die Akkumulation des Speichermaterials mit einem Schwund des Zellsomas einherzugehen.

Entsprechend den eigenen Befunden (Abb. 1 d; offener Pfeil) weisen English Setter (KOPPANG 1973, 1974) sowie Dackel (CUMMINGS et al. 1977) Speicherungen in Glia- sowie Endothelzellen auf. Dagegen zeigt eine andere Dackelpopulation (CUMMINGS et al. 1977) Speicherungen in diesen Zellen nicht auf (VANDEVELDE et al. 1980). Die Anzahl der betroffenen Zellen, wie auch die Anzahl der Speicherungen, ist geringer als bei den Neuronen. Dies steht im Gegensatz zu den Befunden beim English Setter (KOPPANG 1973, 1974), bei dem mit zunehmendem Alter ein Schwund der Speicherungen aus den Neuronen und eine massive Speicherung in Gliazellen zu beobachten ist.

Wie beim English Setter (GOEBEL et al. 1982), findet sich beim Dalmatiner in den Neuronen der Retina eine massive Speicherung ohne erkennbare Schädigungen der affizierten Zellen. Weitergehende Schäden, wie Nekrose und Verlust der Neuronen, wie sie bei der humanen NCL auftreten (GOEBEL et al. 1974, 1977), lassen sich hier nicht nachweisen. Sind in den retinalen Zellen von English Settern (GOEBEL et al. 1979 a, 1979 c) zwar pleomorphe Speicherungsmuster zu sehen, so erscheint in der einzelnen Zelle selbst jeweils nur ein bestimmter Speichertyp. Im Gegensatz dazu weisen einzelne retinale Zellen von Dalmatinern pleomorphe Speicherstrukturen auf (Abb. 3 b).

4.2.2. Organe

Das Speichermaterial kommt bei Dalmatinern in den verschiedensten Geweben und Organen vor (s. Tabelle zu Pkt. IV, 2.5.2.). Denselben Befund weist die canine NCL der English Setter (KOPPANG 1973, 1974), die NCL des Affen (JASTY et al. 1984) sowie des Pferdes (HARTLEY et al. 1982) und die humane NCL (CEUTERICK et al. 1976; SIEGISMUND et al. 1982) auf.

Die Verteilung des Speichermaterials stimmt nicht in allen Punkten überein. Auffallend ist der negative Befund hinsichtlich Einschlüssen in Skelettmuskelzellen der Dalmatiner. Deshalb eignete sich die Muskelbiopsie nicht zur Diagnose, anders als bei der humanen NCL, wo Einschlüsse mit typischer Strukturierung in der Skelettmuskulatur beschrieben werden (CARPENTER et al. 1972; HALTIA et al. 1973; GOEBEL et al. 1975 a). Im Gegensatz dazu ist die Herzmuskulatur der Dalmatiner sehr stark mit Speicherungen durchsetzt, übereinstimmend mit humaner sowie caniner NCL der English Setter (KOPPANG 1973, 1974). Der Typ der Speicherung ist hier bei Dalmatinern fast ausschließlich kurvilinear (Abb. 4 c).

Auffallend ist das Speicherbild in der Milz. Die Hauptmasse wird hier von Makrophagen getragen (Abb. 4 b). Sie weisen ein sehr pleomorphes Bild der Speichertypen auf. Dagegen dominiert in den anderen Zellarten der Milz jeweils ein bestimmter Speichertyp.

4.3. Lymphozyten

Sehr selten sind Speicherungen in Lymphozyten des peripheren Blutstrom zu finden (Abb. 5 a). Bei drei von sechs Dalmatinern, bei denen durch andere Biopsiemethoden canine NCL nachgewiesen wurde, blieb die Suche nach Speichermaterial erfolglos. Im Gegensatz dazu stehen die Befunde bei English Settern (GOEBEL et al. 1982), bei denen 1 bis 3% aller Lymphozyten typische Einschlüsse vorweisen. Bei humanen Formen der NCL liegt die Prozentzahl der Lymphozyten mit Speicherungen bei 6,7% bei der infantilen, bei 16% bei der spätinfantilen und bei 19% bei der juvenilen Form (IKEDA et al. 1979). Da die juvenile Form der humanen NCL zur caninen NCL in Beziehung gesetzt wird (KOPPANG 1973, 1974; ZEMAN 1976), ist der gravierende prozentuale Unterschied des Vorkommens von Speicherungen bei diesen beiden Formen der NCL bemerkenswert.

Die in der Literatur hervorgehobene Vakuolisierung der Lymphozyten bei der humanen NCL (IKEDA et al. 1980) deutet allenfalls auf einen zytopathologischen Prozeß hin, der aber als Parameter für die NCL zu unspezifisch ist.

4.4. Hautbiopsie

Allein bei English Settern mit caniner NCL (KOPPANG 1973, 1974) wurde bisher die Haut systematisch mituntersucht. Lichtmikroskopisch wurden Einschlüsse in Epidermalzellen und Haarfollikelzellen festgestellt. Ultrastrukturell werden kurvilineare sowie kristalloide Einschlüsse beschrieben.

Bei Fällen humaner NCL ist die Haut des öfteren mitunter-
sucht worden. Diese Befunde werden den eigenen Befunden
bei Dalmatinern gegenübergestellt:

canine NCL:

English Setter

--- Haut insgesamt + ---

Dalmatiner	+	+	++	+++	+	+++	-	-
=====								
<u>humane NCL:</u>								
CARPENTER et al. 1972	-	+	+++	-	-	+	-	+
MARTIN et al. 1973	-	++	+++	++	++	-	++	+++
MARTIN et al. 1974 spätin. juv.	+	+	+++	+++	(+)	++	+	+++
	+	++	+	++		+	++	++
ARSENIO-NUNES et al. 1975	-	ja	-	ja	-	-	ja	-
O'BRIEN et al. 1975	-	-	-	-	-	++	-	++
ANZIL et al. 1975	am ¹⁾	am	-	am	am	++	-	am
CEUTERICK et al. 1976	++	++	++	++	++	++	-	++
FARRELL et al. 1977	-	+	-	-	-	+	-	-
CARPENTER et al. 1977	-	-	-	-	-	-	-	+++
MILEY et al. 1978	-	++	-	-	-	-	-	-
HAYNES et al. 1979	++	++	-	++	++	++	-	++
ARSENIO-NUNES et al 1981	-	ja	-	ja	ja	ja	-	-
SCHWENDEMANN 1982		ja				ja		
	Epidermalz.	Fibrozyt	glatte Muskelz.	Anteile des PNS - Hüllz.	- Axon	Endothelz.	Perizyt	ekkrine Schweiß- drüsenz.

1) am = amorph

Nimmt man aus den hautbioptischen Befunden der humanen NCL einen Mittelwert der sich zum Teil stark unterscheidenden Angaben über die Häufigkeit von Speicherungen in den jeweiligen Zellarten, fallen folgende Unterschiede zur caninen NCL auf:

Am häufigsten sind bei Dalmatinern Speicherungen in Hüllzellen des PNS sowie Endothelzellen zu finden. Bei humaner NCL dagegen weisen diese Zellarten nur mäßig häufige bis seltene Speicherungen auf.

Umgekehrte Verhältnisse liegen hinsichtlich der Speicherungen in ekkrinen Schweißdrüsen vor, die bei humanen Fällen der NCL sehr häufig Speichermaterial aufweisen, bei Dalmatinern hingegen gar nicht. Der letztere Befund erklärt sich durch die anatomische Gegebenheit, daß beim Hund Schweißdrüsenzellen nur mangelhaft bis rudimentär ausgebildet sind (SCHUMMER et al. 1976).

Die canine NCL wird mit der juvenilen Form der humanen NCL verglichen, bei der, im Gegensatz zur infantilen Form, eine eingehendere Suche zur Auffindung von Speicherungen in der Haut notwendig ist (MARTIN et al. 1974).

Dagegen sind Speicherungen in der Haut erwachsener Dalmatiner in durchschnittlich jeder zweiten bis dritten Endothelzelle sowie Hüllzelle des PNS zu finden. Allerdings sind Anteile des PNS nicht in jedem Ultradünnschnitt zu sehen. Gefäßanschnitte sind dagegen häufig. Je nach Hautschicht liegen durchschnittlich fünf bis zehn Gefäßanschnitte vor. Dabei erweisen sich der Länge nach geschnittene Gefäße als sehr günstig, da hier mehrere Endothelzellen ange-
troffen werden.

Die Ultrastruktur der Speicherungen in der Haut entspricht der des ZNS. Wie auch bei der humanen NCL (MARTIN et al. 1973) sind die Einschlüsse der Haut kleiner, ihr Auftreten weniger massiv als im ZNS.

Auffallend ist, daß bereits Welpen im Alter von zehn Tagen Speicherungen in Epidermalzellen aufweisen (Abb. 7 a). Das gespeicherte Material dieser Zellen ist deutlich ausgebildet. Der Raum zwischen den Membranen des zebrastreifenartigen Typs erscheint weiter als beim erwachsenen Tier (26 bis 53 nm gegenüber 5 bis 30 nm), als sei das Lysosom noch im Begriff, sich mit Speichermaterial zu füllen. Solche Speicherungen sind bei Tieren dieser Altersstufe jedoch nur in Einzelfällen vorzufinden. In diesen Fällen kann also auf Grund des Einschlußbildes bereits der Verdacht auf das Vorliegen caniner NCL geäußert werden. Speicherungen in Endothelzellen sowie Fibrozyten (Abb. 8 b) weisen einen granulären bis membranösen Charakter auf, der jedoch nicht spezifisch für die canine NCL ist. Ähnliche lamelläre Strukturen finden sich auch bei einer Vielzahl anderer Speicherkrankheiten (s. Tabelle, S. 79). Hinsichtlich dieser Speicherungen ist aber dennoch die Diagnose einer Speicherkrankheit mit Sicherheit zu stellen.

Bei elf Wochen alten Dalmatinern finden sich in Endothelzellen Speicherungen, die auf Grund ihrer Ultrastruktur den Speicherungen erwachsener Hunde mit caniner NCL entsprechen. Nicht bei jedem Tier, das später das Krankheitsbild der caninen NCL entwickelt hatte, waren diese typischen Einschlüsse anzutreffen. Daraus kann geschlossen werden, daß Tiere, die in diesem Alter keine Einschlüsse aufweisen, nicht notwendigerweise frei von caniner NCL sein müssen.

In einem Alter von fünf bis sechs Monaten sind in etwa jeder dritten Endothelzelle der Haut für die canine NCL

typische Speicherungen anzutreffen (Abb. 9 a). Einschlüsse liegen nun auch in glatten Muskelzellen (Abb. 5 d, 9 b) massiv, in anderen Zellarten (Fibrozyt: Abb. 8 c; Axon des PNS: Abb. 9 c) in Einzelfällen vor. Ab diesem Alter kann auf Grund der elektronenmikroskopischen Auswertung einer Hautbiopsie die Diagnose der caninen NCL hinreichend sicher gestellt werden.

Die zunehmende Formierung des Speichermaterials mit dem Alter der Tiere, bis schließlich typische Strukturen in Lysosomen vorliegen, läßt sich an Hand von Hautbiopsien, die während verschiedener Altersstufen bei demselben Tier vorgenommen wurden, verfolgen. In einem Alter von fünf Monaten (Abb. 8 c) weist ein Fibrozyt der Haut ein Lysosom mit lockeren membranösen Auffaltungen auf, die an einer Stelle, an der sie dichter aneinander gelagert sind, dem kurvilinearen Speichertyp zuzuordnen sind. Dasselbe Tier weist im Alter von 13 Monaten (Abb. 8 d) deutlich kurvilinear strukturierte Speicherungen auf.

5. Zur Pleomorphie der Speicherungen der caninen NCL

Auf Grund des Erscheinungsbildes wird bei der humanen NCL (ZEMAN et al. 1970) zwischen kurvilinearen, zebrastreifenartigen und kristalloiden Speicheringstypen unterschieden. Diese Differenzierung ist für die canine NCL (KOPPANG 1973, 1974) übernommen worden. Nach den hier vorliegenden Befunden stellen diese drei Speicheringsmuster jedoch lediglich verschiedene Schnittebenen desselben Speicheringstyps dar (Abb. 2 a, 2 e, 4 a). Parallel verlaufende Lamellen, dem zebrastreifenartigen Typ zugehörig, knicken, wenn sie an die Grenzmembran der Speicherung stoßen, gemeinsam um. Je nach Schnittebene ist nun entweder diese Krümmung oder weiterhin ein paralleles Lamellenmuster zu sehen. Im

ersten Fall wird das Muster dem kurvilinearen, im zweiten Fall dem zebrastreifenartigen Typ zugeordnet. Wird die dritte Ebene des Speicherkörpers angeschnitten (Abb. 2 e, 4 a; Pfeile), so wird die Vernetzung der Membranen untereinander sichtbar: Dieselbe Speicherung wird nun als kristalloider Typ beschrieben.

Ein Befund, der gegen diese Folgerungen spricht, ist, daß jeweils bei bestimmten Hunden ein bestimmter Strukturtyp der Speicherungen dominiert. Diese Dominanz ändert sich mit zunehmendem Alter der Tiere nicht, wie es mittels in verschiedenen Altersstufen an demselben Hund durchgeführten Hautbiopsien nachweisbar ist (Abb. 8 c, 8 d). Überwiegt bei einigen Tieren (Nr. 10 und 14) das fingerabdruckartige Profil, so weisen andere Tiere (Nr. 2, 3 und 11) hauptsächlich den kurvilinearen, ein Tier (Nr. 7) den zebrastreifenartigen Typ auf.

Bei allen Hunden der Zucht, einschließlich derjenigen, die phänotypisch frei von caniner NCL waren, fielen in den verschiedensten Geweben und Organen immer wieder Membranaufrollungen auf, die zum Teil dem fingerabdruckartigen Strukturtyp der caninen NCL ähnelten. Ihnen fehlt eine Grenzmembran. Häufig zu sehen sind sie in Anteilen des Nervengewebes, besonders in der Nähe von Myelinlamellen, aus denen sie hervorzugehen scheinen. Diese Membranaufrollungen könnten dem von KOPPANG (1973, 1974) und ARMSTRONG et al. (1981) postulierten Präpigment entsprechen, das charakterisiert wird als "nicht membrangebundene Einschlüsse ohne klare morphologische Charakteristika" (ARMSTRONG et al. 1981).

6. Zur Pathogenese der caninen NCL

=====

Neben der Möglichkeit einer intralysosomalen Entstehung der Speicherungen führt das pleomorphe Erscheinungsbild (Abb. 2 a, 2 e) zu der Frage, ob Speichermaterial nicht auch sekundär von Lysosomen aufgenommen werden könnte. Die Frage ist eben, ob ein sekundäres oder Phagolysosom zelleigenes (autophagisches) oder zellfremdes (heterophagisches) Material aufgenommen hat.

Daß Speichermaterial durch Heterophagie in Lysosomen akkumulieren kann, kann besonders am pleomorphen Speicherbild in Makrophagen der Milz (Abb. 4 b) sichtbar gemacht werden. Denn die Milz ist wie Leber und Niere bekannt für ihre (durch intravakuoläre Akkumulation von Dextran oder Triton nachgewiesene) Fähigkeit, schnell zu pinozytieren (HERS 1973).

Die sauren Hydrolasen des Lysosoms zerlegen normalerweise das Material in Bestandteile, die für den Organismus verwendet oder von der Zelle unschädlich beseitigt werden. Vor toxischem Material, das nicht weiter abgebaut werden kann, ist die Zelle durch die lysosomale Membran geschützt.

Ungeklärt ist, ob das Speichermaterial

- a) durch eine erhöhte Syntheserate entsteht, um sekundär in Lysosomen gespeichert zu werden, oder ob es sich
- b) durch einen primären Defekt der lysosomalen Hydrolasen in Lysosomen in Folge der eingetretenen Unterbrechung der Recyclingkette ansammelt.

6.1. Die Speicherung als Ausdruck einer anabolen, extra-lysosomal gelegenen Stoffwechselstörung.

Die bei verschiedenen Hunden mit caniner NCL gefundenen Speicherungen innerhalb des mitochondrialen Raumes (Abb. 5 b, 5 c, 5 d) sprechen für eine Störung auf der anabolen Seite des Stoffwechsels. Entstehungsursache der Speicherungen wäre hier in mitochondrialen Stoffwechselentgleisungen zu suchen. Dieser Befund deckt sich mit der Mutmaßung von FOSTER (1979), der als zugrunde liegenden Defekt der NCL eine in den Mitochondrien gelegene Störung annimmt, die zur Zerstörung der Mitochondrien führt.

Auffallend ist bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung der Gewebe der Umstand, daß Speichermaterial in den meisten Fällen in unmittelbarer Nähe zu Mitochondrien gelagert ist. Zudem sind die Mitochondrien in auffallend hohem Maße verformt (aufgebläht oder hundeknochenartig zusammengedrückt), die Innenstrukturen erscheinen häufig völlig zerstört. Des öfteren findet sich eine Ruptur der Außenmembran. Bei diesen Befunden kann allerdings die Möglichkeit einer artefiziellen Entstehung während der Aufbereitung des Materials nicht ausgeschlossen werden.

Der etwa zehnfache Anstieg von Dolicholen im Urin bei Fällen humaner NCL (NG YING KIN et al. 1982) sowie der Nachweis, daß Dolichole wie auch Retinoylkomplexe (WOLFE et al. 1977) Bestandteile des autofluoreszierenden Materials der NCL sind, könnten als Indikatoren dafür gelten, daß im Stoffwechsel dieser Komplexe ein Defekt vorhanden ist. Beide Komplexe sind Lipidzwischenstufen in der Biosynthese von Glycoproteinen (NG YING KIN et al. 1982).

Die humane NCL wird als sekundär bedingte lysosomale Speicherkrankheit diskutiert (GOEBEL 1977 a), da der zugrunde liegende Enzymdefekt der lysosomalen sauren Hydrolasen bisher unbekannt geblieben ist.

6.2. Die Speicherung als Ausdruck einer katabolen, intralysosomal gelegenen Stoffwechselstörung

Eine Unterbrechung der Recyclingkette des Stoffwechsels durch Vorliegen eines primären Defektes der lysosomalen Hydrolasen würde, neben der Speicherung selbst, die Tatsache erklären, daß bei Dalmatinern das Speichermaterial (außer in Mitochondrien) nie extralysosomal zu finden ist. Dies ist, im Gegensatz dazu stehend, bei English Settern (KOPPANG 1973, 1974) der Fall.

Das Speicherbild entspricht in etwa dem bei bestimmten pflanzlichen Intoxikationen, so etwa mit Solanumarten (RIET-CORREA et al. 1983; PIENAAR et al. 1976; MENZIES et al. 1979), Phalaris sp. (JOLLY 1978), Swainsona spp. (HUXTABLE 1972) sowie Astragalus spp. (HARTLEY et al. 1973 a). Derartige Thesaurismosen weisen sekundäre, lysosomale Speicherungen mit lamellärer Struktur auf (JOLLY 1978), da autophagisch oder durch Endozytose aufgenommene Polymere durch lysosomale Lipasen nicht abgebaut werden können.

Diesen exogen verursachten Veräufungsprozessen könnte die NCL als "endogene Intoxikation" an die Seite gestellt werden. Erfolgt die pflanzliche Intoxikation durch nicht mehr weiter abbaubare, den Organismus schädigende Stoffe, die von außen zugeführt werden, so könnte die "endogene Intoxikation" der caninen NCL durch einen lysosomalen Enzymdefekt bewirkt werden, der eine Entgleisung der Recyclingkette zur Folge hat. Die beständig zunehmende Speicherung

von Material, das auf Grund seiner peroxidativen Eigenschaften (ARMSTRONG et al. 1981) zellschädigend wirkt, zieht früher oder später den Tod des Organismus nach sich.

Die Befunde bei den Dalmatinern zeigen, daß

- a) die Hautbiopsie, im Vergleich zu anderen, bioptisch zugänglichen Geweben, am geeignetsten zur Diagnostik der caninen NCL ist.
- b) Skelettmuskulatur wie Lymphozyten zur Diagnostik der caninen NCL auf Grund der geringgradigen (Lymphozyten) bis nicht vorhandenen (Skelettmuskelzellen) Speicherung von Material nicht geeignet sind.
- c) an Hand der elektronenmikroskopischen Untersuchung einer Hautbiopsie in einem Alter von zehn Tagen eine Verdachtsdiagnose der caninen NCL, eine sichere Diagnose dagegen bereits in einem Alter von fünf bis sechs Monaten gestellt werden kann.

VI Zusammenfassung

MALKUSCH, F. : Zur bioptischen Diagnose der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) beim Hund.

Mit dem Terminus "Ceroid-Lipofuszinose" werden verschiedene Typen einer speziellen erblichen lysosomalen Speicherkrankheit bei Mensch, Haus- und in Gefangenschaft gezüchtetem Wildtier bezeichnet. Trotz ausführlicher biochemischer Anstrengungen, konnten die für die Störung des Zellstoffwechsels verantwortlichen Enzymdefekte noch nicht ausfindig gemacht werden. Die durchweg relativ späte klinische Manifestation dieses Leidens macht eine frühe Diagnosestellung wünschenswert.

In einer Hundefamilie (Dalmatiner), belastet mit einer autosomal-rezessiven NCL, wurden folgende Techniken bei Tieren verschiedener Altersstufen durchgeführt:

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von

1. Muskelbiopsien
2. aufbereiteten Lymphozyten des Blutes
3. Gehirnbipsien
4. Hautbiopsien

Während bei homozygoten Trägern der NCL keine eindeutigen Speicherungen in Muskelbiopsien und in Lymphozyten des Blutes festgestellt werden konnten, ergaben Gehirn- und Hautbiopsien verwertbare diagnostische Ergebnisse. Die Gehirnbipsie wurde jedoch als Routinemethode nicht weiter praktiziert, da sie unvereinbar mit dem Tierschutz ist.

Hautbiopsien wurden bei zehn Tage, elf Wochen und fünf bis 21 Monate alten Hunden vorgenommen. Die früheste

Diagnose positiver Fälle war bei zehn Tage alten Welpen möglich. Eine gesicherte Diagnose konnte bei fünf bis sechs Monate alten Trägern der NCL gestellt werden. Hier zeigten sich eindeutige lysosomale Ceroid-Lipofuszin-speicherungen in Epidermal-, Endothel- und glatten Muskelzellen, in Fibrozyten und in Hüllzellen der Hautnerven.

Überlegungen zu Pathogenese und Ätiologie der NCL werden an Hand vergleichender Literaturstudien dargestellt.

Summary

MALKUSCH, F.: Bioptic diagnosis of canine neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL)

The term "ceroid lipofuscinosis" covers different types of a particular hereditary lysosomal storage disease in man and in domestic as well as captive wild animals. Despite great efforts in biochemistry the enzyme defects, responsible for the disorder, are still enigmatic. The usually late onset of clinical signs, however, makes early diagnosis desirable.

In a canine family (Dalmatians) affected with an autosomal recessive NCL the following techniques were employed in animals of different ages:

- Electronmicroscopical control of
1. Muscle biopsies
 2. Separated blood lymphocytes
 3. Brain biopsies
 4. Skin biopsies

Whereas in muscle biopsies and in blood lymphocytes of homozygote bearers of NCL no convincing storage phenomena were detectable, brain and skin biopsies produced usable diagnostic results. However, brain biopsy had to be excluded as routine method because this would involve unnecessary cruelty to animals.

Skin biopsies were taken from dogs, aged 10 days, 11 weeks and 5 - 21 months. The earliest positive diagnosis was in puppies, 10 days old. Definite diagnosis can be expected in 5 - 6 months old affected animals. Here, lysosomal ceroid-lipofuscin storages occur in epidermal, endothelial and smooth muscle cells, in fibrocytes, and in sheath cells of intracutaneous nerves.

Pathogenetic and etiological considerations of NCL were based upon comparative literature studies.

VII Literaturverzeichnis

- ABBOTT, D.P., N.A. EDMONDSON: Neuronal ceroid-lipofuscin storage in a cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*).
Lab. Anim. 17, 18-20 (1983)
- ADICKES, E.D., R.D. TORKELSON, T.J. MOLLNER, M.J. LANG: Neuronal ceroid-lipofuscinoses: detection of carrier state.
Lab. Invest. 48, 1P (1983)
- AGUAS, A.P., J.F. MOURA NUNES, A.A. HASSE FERREIRA, J.P. VITAL: Neuronal ceroid-lipofuscinosis: ultra-structural study of lymphocytic dense bodies.
Neurology 30, 976-980 (1980)
- ANDERSEN, H.A.: Leucodystrophy in mink. A biochemical study.
Acta Neuropathol. 7, 297-304 (1967)
- ANZIL, A.P., K. BLINZINGER, K. HARZER, M. REITHER, G. ZIMMERMANN: Cytosome morphology and distribution of generalized ceroidlipofuscinosis in a twenty-eight month old boy with normal myeloperoxidase activity.
Neuropädiatrie 6, 259-283 (1975)
- APPLEBY, E.C., J.A. LONGSTAFFE, F.R. BELL: Ceroid-lipofuscinosis in two saluki dogs.
J. Comp. Path. 92, 375-380 (1982)
- ARENDT, A.: Taschenbuch der klinischen Neuropathologie.
Jena: Fischer 1980, S. 77-128

- ARMSTRONG, D., S. DIMMITT, D.E. VAN WORMER: Studies in Batten's disease. I. Peroxidase deficiencies in granulocytes.
Arch. Neurol. 30, 144-158 (1974)
- ARMSTRONG, D., A. N. SIAKOTOS, N. KOPPANG, E. CONNOLE: Studies on the retina and the pigment epithelium in hereditary canine ceroid-lipofuscinosis. I. The distribution of enzymes in the whole retina and pigment epithelium.
Invest. Ophthalm. Visual Sci. 17, 608-617 (1978)
- ARMSTRONG, D., N. KOPPANG: Ceroid-lipofuscinosis, a model for aging. In: Age pigments. Ed.: R.S. SOHAL. Amsterdam, North Holland Biomedical Press 1981, pp 355-382
- ARMSTRONG, D., N. KOPPANG, S. E. NILSSON: Canine hereditary ceroid-lipofuscinosis.
Eur. Neurol. 21, 147-156 (1982)
- ARMSTRONG, D., R. G. QUISLING, A. WEBB, N. KOPPANG: Computed tomographic and nuclear magnetic resonance correlation of canine ceroid-lipofuscinosis with aging.
Neurobiol. Aging 4, 297-303 (1983)
- ARSENIO-NUNES, M.L., F. GOUTIERES: An ultramicroscopic study of the skin in the diagnosis of the infantile and late infantile types of ceroid-lipofuscinosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 38, 994-999 (1975)
- ARSENIO-NUNES, M.L., F. GOUTIERES, J. AICARDI: An ultramicroscopic study of skin and conjunctival biopsies in chronic neurological disorders of childhood.
Ann. Neurol. 2, 163-173 (1981)

- BADURSKA, B., A. FIDZIANSKA, H. JEDRZEJOWSKA: A dominant form of neuronal ceroid-lipofuscinosis. An ultrastructural study of sural nerve and peripheral lymphocytes.
J. Neurol. 226, 205-212 (1981)
- BAKER, H. J.: The gangliosidoses. Eds.: E. J. ANDREWS, B.C. WARD, N.N. ALTMAN: Spontaneous animal models of human disease. New York: Academic Press 1979 a
- BAKER, H. J., G.D. REYNOLDS, S.U. WALKLEY, G.H. BAKER: The gangliosidoses: comparative features and research applications.
Vet. Pathol. 16, 635-649 (1979 b)
- BARDENS, J. W.: Glycogen storage disease in puppies.
Vet. Med./ Small Animal Clin. 61, 1174-1176 (1966)
- BARLOW, R. M., A. MACKELLAR, G. NEWLANDS: Mannosidosis in Aberdeen Angus cattle in Britain.
Vet. Rec. 109, 441-445 (1981)
- BEARDI, B.: Histopathologische Untersuchungen von Haut-biopsien - Möglichkeiten und Grenzen.
Kleintierpraxis 28, 69-74 (1983)
- BEAUDET, A.: Lysosomal storage diseases. Harrison's principles of internal medicine. Eds.: K. ISSELSBACHER, R. ADAMS. Tokio: McGraw-Hill Kogakusha 1981, pp 518-528
- BECK, E.: Die Lipofuscinose doch keine Einzelerkrankung?
Kleintierpraxis 19, 60-62 (1974)

- BERNHEIMER, H., E. KARBE: Morphologische und neurochemische Untersuchungen von 2 Formen der Amaurotischen Idiotie des Hundes: Nachweis einer GM₂-Gangliosidose.
Acta Neuropath. 16, 243-261 (1970)
- BERRY, H. K., J. SPINANGER: A paper spot test useful in the study of Hurler's syndrome.
J. Lab. Clin. Med. 55, 136-138 (1960)
- BICHSEL, P., M. VANDEVELDE: Ceroid-lipofuscinosis in a yugoslav shepherd dog.
Schwz. Arch. f. Tierheilk. 124, 413-418 (1982)
- BJERKÄS, I.: Hereditary "cavitating" leukodystrophy in Dalmatian dogs.
Acta Neuropathol. (Berl.) 40, 163-169 (1977)
- BLAKEMORE, W. F.: GM₁-Gangliosidosis in a cat.
J. Comp. Pathol. 82, 179-185 (1972)
- BOEHME, D. H., J. C. COTTRELL, S. C. LEONBERG, W. ZEMAN: A dominant form of neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Brain 94, 745-760 (1971)
- BOYSEN, B. G., L. TRYPHONAS, N. W. HARRIES: Globoid cell leucodystrophy in the Bluetick hound dog.
I. Clinical manifestations. Can. Vet. J. 15, 303-308 (1974)
- BRAAK, H., H. H. GOEBEL: Loss of pigment-laden stellate cells: a severe alteration of the isocortex in juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Acta Neuropathol. (Berl.) 42, 53-57 (1978)

- BRAAK, H., E. BRAAK, F. GULLOTTA, H. H. GOEBEL: Pigment-filled appendages of the small spiny neurons: a severe pathological change of the striatum in neuronal ceroid-lipofuscinosis. Neuropath. Appl. Neurobiol. 5, 389-394 (1979)
- BRADLEY, R., S.J. DUFFELLI: The pathology of the skeletal and cardiac muscles of cattle with Xanthosis. J. Comp. Pathol. 92, 85-97 (1982)
- BRADY, R.O., J. A. BARRANGER, A.E. GAL, P. G. PENTCHEV: Treatment of lipidoses by enzyme infusion. Lysosomes and lysosomal storage diseases. Eds.: J. W. CALLAHAN, J. A. LOWDON. New York: Raven 1981, pp 373-379
- BUNDZA, A., J. A. LOWDEN, K. M. CHARLTON: Niemann-Pick disease in a Poodle dog. Vet. Pathol. 16, 530-538 (1979)
- BURCAR, P., D. ARMSTRONG, N. KOPPANG, J. LEWIS, S. JOHNSON, H. NEVILLE: Detection of canine Batten disease with the EEG. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 42, 120-124 (1977)
- CARPENTER, S., G. KARPATI, F. ANDERMANN: Specific involvement of muscle, nerv and skin in late infantile and juvenile AI. Neurology 22, 170-186 (1972)
- CARPENTER, S., G. KARPATI, F. ANDERMANN, J. C. JACOB, E. ANDERMANN: The ultrastructural characteristics of the abnormal cytosomes in Batten-Kuf's disease. Brain 100, 137-156 (1977)

- CEH, L., J. G. HAUGE, R. SVENKERUD: Glycogenosis type III in the dog.
Acta Vet. Scand. 17, 210-222 (1976)
- CEUTERICK, C.H., J. J. MARTIN, P. CASAER: The diagnosis of infantile generalized ceroid-lipofuscinosis (type Hagberg-Santavuori) using skin biopsy.
Neuropädiatrie 7, 250-260 (1976)
- CHIO, K. S., A. L. TAPPEL: Inactivation of ribonuclease and other enzymes by peroxidizing lipids and by malon-aldehyde.
Biochem. 8, 2827-2832 (1969 a)
- CHIO, K. S., U. REISS, B. FLETCHER, A.L. TAPPEL: Peroxidation of subcellular organelles: formation of lipofuscin-like fluorescent pigments.
Science 166, 1535-1536 (1969 b)
- CHRISMAN, C. L.: Problems in small animal neurology.
Philadelphia: Lea and Febiger 1982, pp 123-126
- CHRISP, C. E., D. H. RINGLER, G. D. ABRAMS, N. S. RADIN, A. BRENKERT: Lipid storage disease in a Siamese cat.
J. Am. Vet. Med. Ass. 156, 616-622 (1970)
- COETZER, J. A., T. A. LOUW: The pathology of inherited lysosomal storage disorder of calves.
Onderstepoort J. Vet. Res. 45, 245-253 (1978)
- CORDES, D. O., A. H. MOSHER: Brown pigmentation (lipofuscinosis) of intestinal muscularis.
J. Pathol. Bacteriol. 92, 197-206 (1966)

- CORK, L. C., J. F. MUNNELL, M. D. LORENZ: GM₁-Ganglioside lysosomal storage disease in cats with β -hexosaminidase deficiency.
Science 196, 1014-1017 (1977)
- CORK, L. C., J. F. MUNNELL, M. D. LORENZ: The pathology of feline GM₂-gangliosidosis.
Am. J. Pathol. 90, 727-730 (1978)
- CROME, L., J. STERN: Inborn lysosomal enzyme deficiencies. Greenfield's Neuropathology. Eds.: W. BLACKWOOD, J. A. N. CORSELLIS. London: Arnold 1976
- CUMMINGS, A. F., A. DELAHUNTA: An adult case of canine neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Acta Neuropathol. (Berl.) 39, 43-51 (1977)
- CUSICK, P. K., A. M. CAVERON, A. J. PARKER: Canine neuronal glycoproteinosis - Lafora disease in dog.
J. Am. An. Hosp. 12, 518-523 (1976)
- DAHME, E., E. KAISER: Neuronale Speicherkrankheiten bei Hund und Katze. Referateband der 29. Jahrestagung der Dt. Vet. Med. Ges. Fachgruppe Kleintierkrankheiten. Hannover 1983, S. 15-20
- DAHME, E., A. MANNL, T. BILZER: Die Elektronenmikroskopie in der bioptischen Diagnose von Speicherkrankheiten. Referateband der 29. Jahrestagung der Dt. Vet. Med. Ges. Fachgruppe Kleintierkrankheiten. Hannover 1983, S. 21
- DAVID, H.: Ortho- und pathomorphology of human and animal cells. Stuttgart: Fischer 1978

- DEBAECQUE, C.: Diagnosis of neuronal ceroid-lipofuscinosis by electron microscopy of urinary sediment.
N. Engl. J. Med. 292, 1408 (1975)
- DEDUVE, C., B. C. PRESSMAN, R. GIANETTO, R. WATTIAUX, F. APPELMANS: Tissue fractionation studies. Intracellular distribution of enzymes in rat liver tissues.
Biochem. J. 60, 604-623 (1955)
- DEDUVE, C., P. BAUDHUIN: Peroxisomes (microbodies and related particles).
Physiol.Rev. 46, 323-353 (1966)
- DESNICK, R., J., S. R. THORPE, M. B. FIDDLER: Toward enzyme therapy for lysosomal storage diseases.
Physiolog. Rev. 56, 57-99 (1976)
- DOLMAN, C. L., P. M. MACLEOD, E. CHANG: Skin punch biopsies and lymphocytes in the diagnoses of lipidoses.
Can. J. Neurol. Sci. 2, 67-73 (1975)
- DOM, R., J. M. BRUCKNER, C. CEUTERICK, H. CARTON, J. J. MARTIN: Adult ceroid-lipofuscinosis (Kuf's disease) in two brothers. Retinal and visceral storage in one; diagnostic muscle biopsy in the other.
Acta Neuropathol. (Berl.) 45, 67-72 (1979)
- DONELLY, W. J., B. J. SHEAHAN: GM₁-gangliosidosis of Friesian calves: a review.
Irish Vet. J. 35, 45-55 (1981)

- DOWSON, J. H., D. ARMSTRONG, N. KOPPANG, B. D. LAKE,
R. D. JOLLY: Autofluorescence emission spectra
of neuronal lipopigment in animal and human
ceroidoses (ceroid-lipofuscinoses).
Acta Neuropathol. (Berl.) 58, 152-156 (1982)
- DOWSON, J. H.: Autofluorescence emission spectra of
neuronal lipopigment in a case of adult onset
ceroidosis (Kuf's disease).
Acta Neuropathol. (Berl.) 59, 241-245 (1983)
- ELLEDER, M.: So-called neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Acta Neuropathol. (Berl.) 38, 117-122 (1977)
- FANKHAUSER, R.: Degenerative, lipoidotische Erkrankung
des ZNS bei zwei Hunden.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 107, 73-87 (1965)
- FANKHAUSER, R.: Fortschritte und aktuelle Probleme
der Neurologie des Hundes.
Tierärztl. Prax. 10, 225-232 (1982)
- FARRELL, D. F., S. M. SUMI: Skin punch biopsy in the
diagnosis of juvenile neuronal ceroid-lipo-
fuscinosis.
Arch. Neurol. 34, 39-44 (1977)
- FLETCHER, T. F.: Electroencephalic features of leuko-
dystrophic disease in the dog.
J. Am. Vet. Med. Ass. 157, 190-198 (1970)
- FLETCHER, T. F., D. G. LEE, R. F. HAMMER: Ultrastructural
features of globoid-cell leukodystrophy in the
dog.
Am. J. Vet. Res. 32, 177-184 (1971 a)

- FLETCHER, T. F., H. J. KURTZ, E. M. STADLAN: Experimental Wallerian degeneration in peripheral nerves of dogs with globoidcell leukodystrophy. Neuropath. Exp. Neurol. 30, 593-602 (1971 b)
- FLETCHER, T. F.: Globoid-cell leucodystrophy (Krabbe's disease). Spontaneous animal models of human disease. Eds.: E. J. ANDREWS, B. C. WARD, N. H. ALTMAN. New York: Academic Press 1979
- FOSTER, C. S.: The brown bowel syndrome: a possible smooth muscle mitochondrial myopathy? Histopathol. 3, 1-9 (1979)
- FRISCH, W., R. LÜLLMANN-RAUCH: Effects of several lipidosis-inducing drugs upon the area postrema and adjacent medullary nuclei of adult rats Acta Neuropathol. (Berl.) 53, 179-187 (1980)
- GADOTH, N., P. O'CROININ, I. J. BUTLER: Bone marrow in the Batten-Vogt syndrome. J. Neurol. Sci. 25, 197-203 (1975)
- GOEBEL, H. H., J. D. FIX, W. ZEMAN: Retinal pathology in GM₁-gangliosidosis, type II. Am. J. Ophthalm. 75, 434-441 (1973)
- GOEBEL, H. H., J. D. FIX, W. ZEMAN: The fine structure of the retina in NCL. Am. J. Ophthalm. 77, 25-39 (1974)
- GOEBEL, H. H., W. ZEMAN, H. PILZ: Significance of muscle biopsies in neuronal ceroid-lipofuscinosis. J. Neurol Neurosurg. Psychiatry 38, 985-993 (1975 a)

- GOEBEL, H. H.: The ultrastructural spectrum of residual bodies in neuronal ceroid-lipofuscinosis. VIIth international congress of neuropathology. Eds. S. KÖRNYEY, S. TARISK, G. GOSZTONYI. Amsterdam: Excerpta Media 1975 b, pp 249-252
- GOEBEL, H. H., W. ZEMAN, H. PILZ: Ultrastructural investigations of peripheral nerves in neuronal ceroid-lipofuscinosis (NCL). J. Neurol. 213, 295-303 (1976)
- GOEBEL, H. H.: Ultrastrukturelle Untersuchungen der neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen. Fortschritte der Med. 95, 2432-2436 (1977 a)
- GOEBEL, H. H., W. ZEMAN, E. DAMASKE: An ultrastructural study of the retina in the Jansky-Bielschowsky type of neuronal ceroid-lipofuscinosis. Am. J. Ophthalm. 83, 70-79 (1977 b)
- GOEBEL, H. H., A. KOHLSCHÜTTER, H. PILZ: Ultrastructural observations on the retina in type II glycosinosis (Pompe's disease). Ophthalm. (Basel) 176, 61-68 (1978 a)
- GOEBEL, H. H., K. SHIMOKAWA, A. ARGYRAKIS, H. PILZ: The ultrastructure of the retina in adult metachromatic leukodystrophy. Am. J. Ophthalm. 85, 841-849 (1978 b)
- GOEBEL, H. H., N. KOPPANG, W. ZEMAN: Ultrastructure of the retina in canine neuronal ceroid-lipofuscinosis. Ophthalm. Res. 2, 65-72 (1979 a)

- GOEBEL, H. H., W. ZEMAN, U. K. PATEL, R. K. PULLARKAT,
H. G. LENARD: On the ultrastructural diversity
and essence of residual bodies in neuronal
ceroid-lipofuscinosis.
Mech. Aging Develop. 10, 53-70 (1979 b)
- GOEBEL, H. H., N. KOPPANG: Retinal ultrastructure in
certain lysosomal disorders. Progress in neuro-
pathology. Vol. IV. Ed.: W. ZIMMERMAN. New York:
Raven 1979 c, pp 141-159
- GOEBEL, H. H., K. IKEDA, D. ARMSTRONG, N. KOPPANG:
Ultrastructural studies on lymphocytes in canine
neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Vet. Pathol. 18, 690-692 (1981)
- GOEBEL, H. H., B. KÖHNECKE, N. KOPPANG: Ultrastructural
studies on the retina in human and canine
neuronal ceroid-lipofuscinoses and other
lysosomal disorders.
Birth Defects 18 241-253 (1982)
- GONATAS, N. K., P. GAMBETTI, H. BAIRD: A second type of
late infantile amaurotic idiocy with multilamellar
cytosomes.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 27, 371-389 (1968)
- GONZALES-LIZEA, A., A. CARRANZA-PORTOCARRERO; M. ESCOBEDO:
Duodenal gangliosidosis in a cat: ultrastruc-
tural study.
Am. J. Vet. Res. 39, 1342-1347 (1978)
- GREEN, P. D., P. B. LITTLE: Neuronal ceroid-lipofuscinosis
storage in Siamese cats.
Can. J. Comp. Med. 38, 207-212 (1974)
- GREENWOOD, R., J. NELSON: Atypical neuronal ceroid-lipo-
fuscinosis.
Neurolog (Minneap.) 28 710-717 (1978)

- HAGEN, L. O.; Lipid dystrophic changes in the central nervous system of dogs.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 33, 22-35 (1953)
- HALTIA, M., J. RAPOLA, P. SANTAVUORI, A. KERANEN:
Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis. Part 2. Morphological and biochemical studies.
J. Neurol. Sci. 19, 269-285 (1973)
- HALTIA, M., P. SANTAVUORI, J. RAPOLA: Infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. In: VIIth international congress of neuropathology. Eds.: S. KÖRNYEY, S. TARISKA, G. GOSZTONYI. Amsterdam: Excerpta Medica 1979, S. 213-217
- HÄNICHEN, T., H. PÜSCHNER: Generalisierte Lipofuscinose mit neutraler Komplikation bei einem Hund.
Vet. Med. Nachrichten 1, 21-34 (1971)
- HARTLEY, W. J., L. F. JAMES: Microscopic lesions in fetuses of ewes ingesting locoweed (Astragalus lentiginosus).
Am. J. Vet. Res. 34, 209-211 (1973 a)
- HARTLEY, W. J., W. F. BLAKEMORE: Neurovisceral storage and dysmyelinogenesis in neonatal goats.
Acta Neuropathol. (Berl.) 25, 325-333 (1973 b)
- HARTLEY, W. J., W. F. BLAKEMORE: Neurovisceral glucocerebroside storage (Gaucher's disease) in a dog.
Acta Neuropathol. (berl.) 10, 191-201 (1973 c)
- HARTLEY, W. J., L. F. JAMES: Fetal and maternal lesions in pregnant ewes ingesting locoweed (Astragalus lentiginosus).
Am. J. Vet. Res. 36, 825-826 (1975)

- HARTLEY, W. J., P. J. CANFIELD, T. M. DONNELLY: A suspected new canine storage disease.
Acta Neuropathol. (Berl.) 56, 225-232 (1982 a)
- HARTLEY, W. J., T. KUBERSKI, G. LEGONIDEC, P. DAYNES: The pathology of gomen disease: a cerebellar disorder in new Caledonia.
Vet. Pathol. 19, 399-405 (1982 b)
- HASKINS, M. E., P. F. JEZYK, R. J. DESNICK: Alpha-L-iduronidase deficiency in a cat: a model of mucopolysaccharidosis I.
Pediat. Res. 13, 1294-1297 (1979 a)
- HASKINS, M. E., P. F. JEZYK, R. J. DESNICK: Mucopolysaccharidosis in a domestic short-haired cat - a disease distinct from that seen in the Siamese cat.
JAVMA 175, 384-387 (1979 b)
- HASKINS, M. E., G. D. AGUIRRE, P.F. JEZYK: The pathology of the feline model of mucopolysaccharidosis VI.
Am. J. Pathol. 101, 657-666 (1980 a)
- HASKINS, M. E., P. F. JEZYK, R. J. DESNICK: Feline models of mucopolysaccharidosis.
Birth Defects 16, 219-224 (1980 b)
- HASKINS, M. E., P. F. JEZYK, R. J. DESNICK: Mucopolysaccharidosis VI Maroteaux-Lamy syndrome. Arylsulfatase B deficient mucopolysaccharidosis in the Siamese cat.
Am. J. Pathol. 105, 191-193 (1981)
- HASKINS, M. E., G. D. AGUIRRE, P. F. JEZYK: The pathology of the feline model of mucopolysaccharidosis I.
Am. J. Pathol. 112, 27-36 (1983 a)

- HASKINS, M. E., S. A. BINGEL, J. W. NORTHINGTON:
Spinal cord compression and hindlimb
paresis in cats with mucopolysaccharidosis VI.
JAVMA 182, 983-985 (1983 b)
- HAYNES, M. E., J. I. MANSON, R. F. CARTER: Electron
microscopy of skin and peripheral blood
lymphocytes in infantile (Santavuori) neu-
ronal ceroid-lipofuscinosis.
Neuropädiatrie 10, 245-263 (1979)
- HAYNES, D., P. HALL, D. CLARK: A glycogen storage
disease in rats.
Virchows Arch. (Cell Pathol.) 42, 289-303 (1983)
- HEGREBERG, G. A., H. L. EDMONDS: Familial progressive
myoclonic epilepsy (Lafora's disease). In:
Spontaneous animal models of human disease.
Eds.: E. J. ANDREWS, B. C. WARD, N. H. ALTMAN.
New York: Academic Press 1979
- HERS, H. G., F. VAN HOOFF: Lysosomes and storage diseases.
New York: Academic Press 1973
- HOERLEIN, B. F.: Canine neurology. Philadelphia:
Saunders 1978
- HOLLAND, J. M., W. C. DAVIS, D. J. PRIEUR, G. H. COLLINS:
Lafora's disease in the dog. A comparative study.
Am. J. Pathol. 58, 509-529 (1970)
- HOOVER, D. M., P. B. LITTLE, W. D. COLE: Neuronal ceroid-
lipofuscinosis in a mature dog.
Vet. Pathol. 21, 359-361 (1984)
- HOWARD, E. E., A. DELAHUNTA: Miller's guide to the
dissection of the dog. The nervous system.
Philadelphia: Saunders 1971, S. 257-271

- HUXTABLE, C. R.: Ultrastructural changes caused by swainsona galegifolia poisoning in the guinea pig.
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 48, 71-80 (1970)
- HUXTABLE, C. R., P. R. DORLING: Mannosidosis. Swainsonine induced Mannosidosis.
Am. J. Pathol. 107, 124-126 (1982)
- IKEDA, K., H. H. GOEBEL, U. BRUK, A. KOHLSCHÜTTER:
Ultrastructural pathology of human lymphocytes in lysosomal disorders: a contribution to their morphological diagnosis.
Eur. J. Pediatr. 138, 179-185 (1982)
- JASTY, V., R. L. KOWALSKI, E. H. FONESCA, M. C. PORTER:
An unusual case of generalized ceroid-lipofuscinosis in a Cynomolgus monkey.
Vet. Pathol. 21, 46-50 (1984)
- JEZYK, P. F., M. E. HASKINS, D. F. PATTERSON, W. J. MELLMAN, M. GREENSTEIN: Mucopolysaccharidosis in a cat with arylsulfatase B deficiency: a model of Maroteaux-Lamy-Syndrome.
Science 198, 834-836 (1977)
- JOOSTEN, E., F. GABREELS, A. STADHOUDERS: Involvement of sural nerve in neuronal ceroid-lipofuscinosis: a report of two cases.
Neuropädiatrie 4, 48-57 (1973)
- KABACK, M. M.: Heterozygote screening and prenatal diagnosis in Tay-Sachs disease: a worldwide update.
In: Lysosomes and lysosomal storage diseases.
Eds.: J. W. CALLAHAN, J. A. LOWDEN. New York: Raven 1981, S. 331-342

- KARBE, E., B. SCHIEFER: Familial amaurotic idiocy in male German Shorthair Pointer.
Path. Vet. 4, 223-232 (1967)
- KARBE, E.: Amaurotische Idiotie bei Hund und Mensch.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 24, 95-105 (1968)
- KARBE, E.: GM₂ - Gangliosidose und andere neuronale Lipodystrophien mit Amaurose beim Hund.
Arch. Spez. Vet. Med. Bd. 25 Heft 1 (Dissertation) 1970
- KARBE, E.: Animal model: canine GM₂- gangliosidosis.
AM. J. Pathol. 71, 151-154 (1973)
- KARLSON, P., W. GEREK, W. GROSS: Pathobiochemie.
Stuttgart: Thieme 1978
- KELLY, W. R., A. E. CLAGUE, R. J. BARNS: Canine alpha-L-fucosidosis: a storage disease of springer spaniels.
Acta Neuropathol. (Berl.) 60, 9-13 (1983)
- KITT, T.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin. Eds.:
L. C. SCHULZ, E. DAHME. Stuttgart: Enke 1982
- KLINGHARDT, G. W.: Experimentelle Schädigungen von Nervensystem und Muskulatur durch Chloroquin: Modelle verschiedenartiger Speicherdistrophien.
Acta Neuropathol. (Berl.) 28, 117-141 (1974)
- KLINGHARDT, G. W.: Neuronal storage dystrophy in chronic chloroquine intoxication. In: Neurotoxicology. Eds.: L. ROIZIN, H. SHIRAKI, N. GRECVIC. New York 1977, pp 371-380

- KOPPANG, N.: En arvelig hjernelidelse hos engelsksettere.
Amaurotisk familiaer idioti.
Medlemsbl. Norske Vet. Forens. 2, 389-392 (1959)
- KOPPANG, N.: Lipodystrophia cerebri hos engelsksettere.
En sykdom hos hund av lignende art som amaurotisk idioti hos mennesket.
Proc. 9th Nordic Vet. Congress, 862-865 (1962)
- KOPPANG, N., J. A. ROSSNER: Histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der juvenilen amaurotischen Idiotie des Hundes.
Proc. Vth International Congress of Neuropathol. 131-134 Zürich 1965
- KOPPANG, N.: Familiäre Glykosphinogolipoidose des Hundes (juvenile amaurotische Idiotie).
Ergebn. allg. Path. allg. Anat. 47, 1-43 (1966)
- KOPPANG, N.: Neuronal ceroid-lipofuscinosis in English Setters.
J. Small Anim. Pract. 10, 639-645 (1969)
- KOPPANG, N.: Canine ceroid-lipofuscinosis - a model for human neuronal ceroid-lipofuscinosis and aging.
Mech. Aging Develop. 2, 421-445 (1973, 1974)
- KOPPANG, N.: Ceroid-lipofuscinosis in the English Setter. A review. In: Ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease). Eds.: D. ARMSTRONG, N. KOPPANG, J. A. RIDER. Amsterdam: Elsevier 1982, pp 201-217
- KORNFELD, M., R. D. SNYDER, D. A. WENGER: Fucosidosis with angiokeratoma.
Arch. Pathol. Lab. Med. 101, 478-485 (1977)

- KRAFT, W., U. DÜRR: Kompendium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik bei Hund, Katze, Pferd.
Hannover: Schaper 1981
- KRAFT, W.: Kleintierkrankheiten. Bd. 1: Innere Medizin.
Stuttgart: Ulmer 1984
- KURTZ, H. H., T. F. FLETCHER: The peripheral neuropathy of canine globoid cell leukodystrophy (Krabbe-type).
Acta Neuropathol. (Berl.) 16, 226-232 (1970)
- LAGENSTEIN, I., G. SCHWENDEMANN, D. KÜHNE, P. KOEPP, N. STANKE, H. J. STERNOWSKY: CCT-findings in fourteen patients with neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Acta Pädiatr. Scand. 70, 857-860 (1981)
- LAHUNTA, A., D. R. AVERILL: Hereditary cerebellar cortical and extrapyramidal nuclear atrophy in Kerry Blue terriers.
J. Am. Vet. Med. Ass. 168, 1119-1124 (1976)
- LEGONIDEC, G., T. KUBERSKI, P. DAYNES, W. J. HARTLEY: A neurologic disease of horses in New Caledonia.
Aust. Vet. J. 57, 194-195 (1981)
- LEROY, J. G., A. F. VAN ELSEN, J. J. MARTIN, J. E. DUMON, A. E. HULET, S. OKADA, C. NAVARRO: Infantile metachromatic leukodystrophy. Confirmation of a prenatal diagnosis.
New Engl. J. Med. 288, 1365-1369 (1973)
- LITTLEWOOD, J. D.: Neuronal storage disease in English springer spaniels.
Vet. Rec. 112, 86-87 (1983)

- LOVELL, K. L., M. Z. JONES: Distribution of CNS lesions in beta-mannosidosis.
Acta Neuropathol. (Berl.) 62, 121-126 (1983 a)
- LOVELL, K. L., M. Z. JONES: Ultrastructural characteristics of the cerebellum in caprine beta-mannosidosis.
Micron. Microscop. Acta 14, 259-264 (1983 b)
- LÜLLMANN, H., R. LÜLLMANN-RAUCH, O. WASSERMANN: Arzneimittel-induzierte Phospholipidspeicherkrankheit.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1616-1625 (1971)
- LÜLLMANN, H., R. LÜLLMANN-RAUCH, O. WASSERMANN: Drug-induced phospholipidosis.
German Med. Monthly 3, 128-135 (1973)
- LÜLLMANN, H., R. LÜLLMANN-RAUCH: Tamoxifen-induced generalized lipidosis in rats subchronically treated with high doses.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 61, 138-146 (1981)
- LUTTGEN, P. J., K. G. BRAUND, R. W. STORTS: Globoid cell leukodystrophy in a Basset hound.
J. Small An. Pract. 24, 153-160 (1983)
- MACLEOD, P. M., C. L. DOLMAN, R. E. NICKEL, E. CHANG, J. ZONANA: Prenatal diagnosis of neuronal ceroid-lipofuscinosis.
New Engl. J. Med. 310, 595 (1984)
- MARTIN, J. J. , K. JACOBS: Skin biopsy as a contribution to diagnosis in late infantile amaurotic idiocy with curvilinear bodies.
Europ. Neurol 10, 281-291 (1973)

- MARTIN, J. J., C. DEGROOTE: Involvement of the skin in late infantile and juvenile amaurotic idiocies (neuronal ceroid-lipofuscinoses). Path. Europ. 9, 263-272 (1974)
- MCKUSICK, V. A., E. F. NEUFELD, T. E. KELLY: The mucopolysaccharide storage disease. In: The metabolic basis of inherited diseases, Vol. IV. Eds.: J. B. STANBURY, J. B. WYNGAARDEN, D. S. FREDRICKSON. New York: McGraw-Hill 1978, pp 1282-1307
- MILEY, C. E., E. F. GILBERT, D. F. THOMAS, R. W. CHUN: Clinical and extraneural histologic diagnosis of neuronal ceroid-lipofuscinosis. Neurol. (Minneap.) 28, 1008-1012 (1978)
- MILLER, M. E.: Guide to dissection of the dog. Michigan: Edwards Bros. 1972
- MOSTAFA, I. E.: A case of glycogenic cardiomegaly in a dog. Acta Vet. Scand. 2, 197-208 (1970)
- MURPHY, J. V., L. C. CORK, H. J. BAKER: A cat with hexosaminidase deficiency and cerebral storage of GM₂-ganglioside. Neurol. (Minneap.) 26, 393-399 (1976)
- MURRAY, J. A., W. F. BLAKEMORE, K. C. BARNETT: Ocular lesions in cats with GM₁-gangliosidosis with visceral involvement. M. Small An. Pract. 18, 1-10 (1977)
- NAFSTAD, P. H.: On the dermal innervation. Z. Anat. Entwickl. Gesch. 135, 337-349 (1972)

NAKANO, T., H. SAKAI, J. KINOSHITA, S. YAGISHITA,
Y. ITOH: The fine structure of blood cells
in ceroid-lipofuscinosis (Spielmeyer-Vogt's
disease).

Neuropädiatrie 10, 56-66 (1979)

NEVILLE, H., D. ARMSTRONG, B. WILSON, N. KOPPANG,
C. WEHLING: Studies on the retina and the
pigment epithelium in hereditary canine
ceroid-lipofuscinosis.. 3. Morphologic
abnormalities in retinal neurons and re-
tinal pigmented epithelial cells.

Invest. Ophthalm. Vis. Sci. 19, 75-86 (1980)

NG YING KIN, N. M. K., L. S. WOLFE: Presence of ab-
normal amounts of dolichols in the urinary
sediment of Batten disease patients.

Pediatr. Res. 16, 530-532 (1982)

NICKEL, R., A. SCHUMMER, E. SEIFERLE: Lehrbuch der
Anatomie der Haustiere. Bd. I: Bewegungs-
apparat. Berlin: Parey 1968

NICKEL, R., A. SCHUMMER, E. SEIFERLE: Lehrbuch der
Anatomie der Haustiere. Bd. IV: Nervensystem,
Sinnesorgane, endokrine Drüsen.

Berlin: Parey 1975

NIMMO WILKIE, J. S., E. B. HUDSON: Neuronal and gene-
ralized ceroid-lipofuscinosis in a Cocker-
Spaniel.

Vet. Pathol. 19, 623-628 (1982)

- NISHIOKA, N., N. TAKAHATA, R. IIZUKA: Histochemical studies on the lipopigments in the nerve cells. A comparison with lipofuscin and ceroid pigment.
Acta Neuropathol. (Berl.) 11, 174-181 (1968)
- O'BRIEN, J. S., J. BERNETT, M. L. VEATH: Lysosomal storage disorders: diagnosis by ultrastructural examination of skin biopsy specimens.
Arch. Neurol. 32, 592-599 (1975)
- OLIVER, C.: Lipofuscin and ceroid accumulation in experimental animals. In: Age pigments.
Ed.: R. S. SOHAL. Amsterdam: Elsevier 1981, pp 335-353
- PARODI, A. J., L. F. LELOIR: The role of lipid intermediates in the glycolisation of proteins in the eucaryotic cell.
Biochem. Biophys. Acta 559, 1-37 (1979)
- PATEL, V., N. KOPPANG, E. PATELL, W. ZEMAN: P-phenylenediamine-mediated peroxidase deficiency in English setters with neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Lab. Invest. 30, 366-368 (1974)
- PAULA-BARBOSA, M. M., M. A. TAVARES: Axonal enlargements (meganeurites) in neuronal ceroid-lipofuscinosis (NCL).
Ultrastruct. Pathol. 3, 237-242 (1982)
- PELLISSIER, J. F., J. HASSOUN. D. GAMBARELLI: NCL. Etude ultrastructurale de deux biopsies cerebrales.
Acta Neuropathol. (Berl.) 28, 353-358 (1974)

- PERCY, D. H., B. S. JORTNER: Feline lipidosis.
Light and electronic microscopic studies.
Arch. Pathol. 92, 136-144 (1971)
- PETERS, A., S. L. PALAY, H. D. WEBSTER: The fine
structure of the nervous system. The
neurons and supporting cells.
Philadelphia: Saunders 1976
- PILZ, H., H. H. GOEBEL, J. S. O'BRIEN: Isoelectric
enzyme patterns of leukocyte peroxidase
in normal controls and patients with neu-
ronal ceroid-lipofuscinoses.
Neuropädiatrie 7, 261-270 (1976)
- PILZ, H., H. H. GOEBEL: Peroxidase activity in the
parotid gland in juvenile neuronal ceroid-
lipofuscinosis.
Neuropath. Appl. Neurobiol. 3, 93-101 (1977)
- PRITCHARD, D. H., D. V. NAPHTHINE, A. J. SINCLAIR:
Globoid cell leukodystrophy in Polled
Dorset sheep.
Vet. Pathol. 17, 399-405 (1980)
- PRITCHARD, D. H., R. D. JOLLY, L. J. HOWELL, R. A.
FAIRLEY: Ceroid-lipofuscinosis: an acquired
storage-type disease of liver and hepatic
lymph node.
Vet. Pathol. 20, 242-244 (1983)
- RAC, R., P. R. GIESECKE: Lysosomal storage disease
in Chihuahuas.
Aust. Vet. J. 51, 403-404 (1975)

- RAFIQUZZAMAN, M. , R. SVENKERUD, A. STRANDE:
Glycogenosis in the dog.
Acta Vet. Scand. 17, 196-209 (1976)
- RAPOLA, J., M. HALTIA: Cytoplasmatic inclusions in
the vermiform appendix and skeletal muscle
in two types of so-called neuronal ceroid-
lipofuscinosis.
Brain 96, 833-840 (1973)
- RAPOLA, J., P. SANTAVUORI, E. SAVILAHTI: Suction bi-
opsy of rectal mucosa in the diagnosis of
infantile and juvenile types of neuronal
ceroid-lipofuscinoses.
Human Pathol. 15, 352-360 (1984)
- READ, D. H., D. D. HARRINGTON, T. W. KEENAN, E. J.
HINSMAN: Neuronal-visceral GM₁-gangliosio-
dosis in a dog with β -galactosidase
deficiency.
Science 194, 442-445 (1976)
- RESKE-NIELSEN, E., U. BAANDRUP, P. BJERREGAARD,
I. BRUUN: Cardiac involvement in juvenile
amaurotic idiocy - a specific heart muscle
disorder.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A 89,
357-365 (1981)
- RIBELIN, W. E., L. D. KINTER: Lipodystrophy of the
central nervous system in a dog. A disease
with similarities to Tay-Sachs disease of man.
Cornell Vet. 46, 532-537 (1956)
- RICHARDS, R. B., J. R. EDWARDS, R. D. COOK: Bovine
generalized glycogenosis.
Neuropathol. Appl. Neurobiol. 3, 45-56 (1977)

- RIET-CORREA, F., M. D. C. MENDEZ, A. L. SCHILD,
B. A. SUMMERS, J.A. OLIVEIRA: Intoxi-
cation by *Solanum fastigiatum* var.
fastigiatum as a cause of cerebellar
degeneration in cattle.
Cornell Vet. 73, 240-256 (1983)
- RITTMANN, L. S., L. L. TENANT, J. S. O'BRIEN: Dog
GM₁-gangliosidosis: characterization of
the residual liver acid β -galactosidase.
Am. J. Hum. Genet. 32, 880-889 (1980)
- SANDBORN, E. B.: Cells and tissues by light and
electron microscopy. New York: Academic
Press 1970
- SANDSTRÖM, B., J. WESTMAN, P. A. ÖCKERMAN: Glyco-
genosis of the CNS in the cat.
Acta Neuropathol. (Berl.) 14, 194-200 (1969)
- SANTAVUORI, P.: EEG in the infantile type of so-called
neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Neuropädiatrie 4, 375-387 (1976)
- SCHALM, O. W.: Mucopolysaccharidosis.
Canine Practice 21, 29-31 (1977)
- SCHUURMANS STEKHOVEN, J. H., U. J. G. M. VAN HÆLST,
E. M. G. JOOSTEN, F. J. M. GABREELS: Ultra-
structural study of so-called curvilinear
bodies and fingerprint structures in lympho-
cytes in late-infantile amaurotic idiocy.
Acta Neuropathol. (Berl.) 35, 295-306 (1976)

SCHUURMANS STEKHOVEN, J. H., U. J. G. M. VAN HÆLST,
E. M. G. JOOSTEN, M. C. B. LOONEN: Ultra-
structural study of the vacuoles in the
peripheral lymphocytes in juvenile amaurotic idiocy.

Acta Neuropathol. (Berl.) 38, 137-142 (1977)

SCHWENDEMANN, G., H. J. COLMANT: Biopsic studies on
ceroid-lipofuscinosis: light and electroni-
microscopic observations. In: VIIth congress
of neuropathology. Eds.: S. KÖRNYEY, S. TARISKA,
G. GOSZTONYI. Amsterdam: Excerpta Medica 1975,
pp. 209-212

SCHWENDEMANN, G.: Lymphocyte inclusions in the juvenile
type of generalized ceroid-lipofuscinosis.

Acta Neuropathol. (Berl.) 36, 327-338 (1976)

SCHWENDEMANN, G., H. J. COLMANT, K. L. ELZE, P. KOEPP,
I. LAGENSTEIN, H. C. STEINHAUSEN: Juvenile
type of generalized ceroid-lipofuscinosis
(Spielmeyer-Sjögren Syndrome). II. Biopsy
findings.

Neuropädiatrie 9, 28-48 (1978)

SCHWENDEMANN, G.: Diagnosis of juvenile ceroid-lipo-
fuscinosis by electron microscopy of lympho-
cytes and of rectal, skin and sural nerve
biopsy tissues. In: Ceroid-lipofuscinosis
(Batten's disease). Eds.: D. ARMSTRONG,
N. KOPPANG, J. A. RIDER.

Amsterdam: Elsevier 1982, pp 117-128

SCHWERER, B., H. BERNHEIMER: Leucocytes PPD-peroxi-
dase activity with polyunsaturated fatty
acid hydroperoxidase: normal values in
Battens's disease.

J. Neurochem. 31, 457-460 (1978)

- SEIFERLE, E.: Zur Topographie des Gehirns bei lang- und kurzköpfigen Hunderassen.
Acta Anat. 63, 346-362 (1966)
- SHULL, R. M., R. J. MUNGER, E. SPELLACY: Canine alpha-L-iduronidase deficiency. A model of mucopolysaccharidosis I.
Am. J. Pathol. 109, 245-248 (1982)
- SIAKOTOS, A. N., I. WATANABE, N. SAITO, S. FLEISCHER: Procedures for the isolation of two distinct lipopigments from human brain: lipofuscin and ceroid.
Biochem. Med. 4, 361-375 (1970)
- SIAKOTOS, A. N., H. H. GOEBEL, V. PATEL, W. ZEMAN: The morphogenesis and biochemical characteristics of ceroid isolated from cases of neuronal ceroid-lipofuscinosis. In: Sphingolipids, sphingolipidoses and allied disorders. Eds.: B. W. VOLK, S. M. ARONSON.
New York: Plenum Publ. Co. 1972, pp 53-61
- SIAKOTOS, A. N., N. KOPPANG, S. YOUMANS, C. BUCANA: Blood levels of alpha-tocopherol in a disorder of lipid peroxidation: Batten's disease.
Am. J. Clin. Nutr. 27, 1152-1157 (1974)
- SIAKOTOS, A. N., D. ARMSTRONG, N. KOPPANG, E. CONNOLE: Studies on the retina and the pigment epithelium in hereditary canine ceroid-lipofuscinosis. 2. The subcellular distribution of lysosomal hydrolases and other enzymes.
Invest. Ophthalm. Vis. Sci. 17, 618-633 (1978)

- SIAKOTOS, A. N., K. D. MUNKRES: Purification and properties of age pigments. In: Age pigments. Ed.: R. S. SOHAL.
Amsterdam: Elsevier 1981, pp 181-202
- SIEGISMUND, G., H. H. GOEBEL, H. LÖBLICH: Ultrastructural and visceral distribution of lipopigments in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Pathol. Res. Pract. 175, 335-347 (1982)
- SINGER, M.: The brain of the dog in section.
Philadelphia: Saunders 1962
- STAM, F. C.: Concept, classification and nosology of the leucodystrophies. In: Handbook of clinical neurology, Vol. 10. Eds.: P. J. VINKEN, G. W. BRUYN.
Amsterdam: North Holland Publ. Co. 1970, pp 1-42
- STROUTH, J. C., W. ZEMAN, A. D. MERRITT: Leucocyte abnormalities in familial amaurotic idiocy.
New Engl. J. Med. 274, 36-38 (1966)
- SUMI, S. M., D. F. FARRELL: Electron microscopy of skin biopsy and leucocyte peroxidase assay in the diagnosis of juvenile ceroid lipofuscinoses.
Neurology 26, 364-365 (1976)
- SUZUKI, Y., J. AUSTIN, D. ARMSTRONG: Studies in globoid leukodystrophy: enzymatic and lipid findings in the canine form.
Exp. Neurol. 29, 63-75 (1970)

- SUZUKI, K.: Neuronal storage disease: a review.
In: Progress in Neuropathology. Vol. III.
Ed.: H. M. ZIMMERMAN.
New York: Gruner and Stratton 1976, pp 173-202
- SVEKERUD, R., J. G. HAUGE: Glycogenosis type III.
Comparative pathology.
New York: Academic Press 1978
- TAKAHASHI, H., H. IGISHU, K. SUZUKI: Murine globoid
cell leukodystrophy (the Twitcher mouse).
Am. J. Pathol. 112, 147-154 (1983)
- TOTARO, E. A., F. A. PISANTI: Age pigments and super-
oxide dismutase activity in the central
nervous system of Torpedo marmorata.
Neuroscience Letters 45, 341-342 (1984)
- TOWFIGHI, J., H. W. BAIRD, P. GAMBETTI: The signifi-
cance of cytoplasmatic inclusions in late
infantile and juvenile amaurotic idiocy.
Acta Neuropathol. (Berl.) 23, 32-42 (1973)
- TRUMP, B. F., R. T. JONES: Diagnostic electron micros-
copy.
New York: J. Wiley 1980, pp 315-347
- VANDEVELDE, M., R. FATZER: Neuronal ceroid-lipo-
fuscinosi in older Dachshunds.
Vet. Pathol. 17, 686-692 (1980)
- VANDEVELDE, M., R. FANKHAUSER, P. BICHSEL, U. WIESMANN,
N. HERSCHKOWITZ: Hereditary neuronal manno-
sidosis associated with alpha-mannosidase
deficiency in a family of Persian cats.
Acta Neuropathol. (Berl.) 58, 64-68 (1982)

- WALKLEY, S. U., W. F. BLAKEMORE, D.P. PURPURA:
Alterations in neuron morphology in
feline mannosidosis.
Acta Neuropathol. (Berl.) 53, 75-79 (1981)
- WIESNER, E., R. RIBBECK: Wörterbuch der Veterinär-
medizin.
Jena: Fischer 1978
- WIESNER, E. , S. WILLER: Lexikon der Genetik der
Hundekrankheiten.
Basel: Karger 1983
- WIGHT, P. A.: The histopathology of a cerebral lipi-
dosis in the Hawaiian goose, *Branta*
sandvicensis.
Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2, 335-347 (1976)
- WILLIAMS, R. S., I. T. LOTT, R. J. FERRANTE, U. S.
CAVINESS: The cellular pathology of neuronal
ceroid-lipofuscinosis.
Arch. Neurol. 34, 298-305 (1977)
- WOLFE, L. S., N. M. K. NG YING KIN, R. R. BAKER,
S. CARPENTER. F. ANDERMANN: Identification
of retinoyl complexes as the autofluorescent
component of the neuronal storage material
in Batten's disease.
Science 195, 1360-1362 (1977)
- WOLFE, L. S., N. M. K. NG YING KIN, R. R. BAKER: Batten
disease and related disorders: new findings
on the chemistry of the storage material. In:
Lysosomes and lysosomal storage diseases. Eds.:
J. W. CALLAHAN, J. A. LOWDEN.
New York: Academic Press 1981, pp 315-330

- YUNIS, E. J., R. E. LEE: The morphologic similarities of human and canine globoid leukodystrophy. Am. J. Pathol. 85, 99-114 (1976)
- ZAKI, F. A., W. J. KAY: Globoid cell leukodystrophy in a Miniature Poodle dog. JAVMA 163, 248-250 (1973)
- ZEMAN, W., S. DONAHUE, P. DYKEN, J. GREEN: Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten-Vogt syndrome). In: Handbook of clinical neurology, Vol.10. Eds.: P. J. VINKEN, G. W. BRUYN. Amsterdam: North Holland Publ. Co.1970, pp 588-679
- ZEMAN, W.: Historical development of the nosological concept of amaurotic familial idiocy. In: Handbook of clinical neurology, Vol.10. Eds.: P. J. VINKEN, G. W. BRUYN. Amsterdam: North Holland Publ.Co. 1970, pp. 212-232
- ZEMAN, W.: The neuronal ceroid-lipofuscinosis - Batten-Vogt syndrome: a model for human aging? Advance Gerontol. Res. 3, 147-170 (1971)
- ZEMAN, W., A. N. SIAKOTOS: The neuronal ceroid-lipofuscinosis. In: Lysosomes and lysosomal storage diseases. Eds.: H. G. HERS, F. VAN HOOFF. New York: Academic Press 1973, pp 519-551
- ZEMAN, W.: Studies in the neuronal ceroid-lipofuscinosis. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 33, 1-12 (1974)
- ZEMAN, W.: The neuronal ceroid-lipofuscinosis. In: VIIth International congress of neuropathology, Vol. I. Eds.: S. KÖRNYEY, S. TARISKA, G. GOSZTONYI. Amsterdam: Excerpta Medica 1975,

ZEMAN, W.: The neuronal ceroid-lipofuscinosis. In:
Progress in Neuropathology, Vol. 3. Ed.:
H. M. ZIMMERMAN.
New York: Gruner and Stratton 1976,
pp 203-223

ZIMMERMANN, C. P., A. M. GOLD: Glycogen branching
enzyme in Lafora myoclonus epilepsy.
Biochem. Med. 28, 83-87 (1982)

Lebenslauf

Am 21.7. 1954 wurde ich, Frank Malkusch, als drittes Kind des Zollinspektors Horst Malkusch und dessen Ehefrau Hildegard, geborene Hauffe, in Helmstedt/Niedersachsen geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die ev. Volksschule in Ravensburg, anschließend von 1965 bis 1973 das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium (Albert Einstein), an dem ich im Juni 1973 das Abitur bestand.

Es folgte der Wehrdienst als Sanitäter bis März 1975.

Ab Mai 1975 schrieb ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität München für Philosophie ein, wechselte im Wintersemester 1977/78 die Fakultät und begann Tiermedizin zu studieren. 1977 wurde ich nachträglich als Kriegsdienstverweigerer anerkannt. Am 1. April 1978 heiratete ich Sonja Wildner. Am 10. Mai 1983 bestand ich das Staatsexamen, die Approbation wurde mir am 7. September 1983 erteilt. Mit der vorliegenden Arbeit begann ich im Juni 1983. Von März bis November 1984 war ich am Institut für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie als wissenschaftliche Hilfskraft beschäftigt. Am 1. März 1984 wurde mein Sohn Raphael geboren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. Dahme für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Hinweise sowie die allzeit gewährte, großzügige Unterstützung.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Th. Bilzer sowie Herrn Dr. A. Mannl für die hilfreiche Unterstützung bei den fluoreszenz- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen.

Frau Dr. H. Christomanou (Max-Planck-Institut für Psychiatrie München) bin ich für die Durchführung der biochemischen Lipidanalysen, Frau Prof. Dr. U. Matis sowie Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Schebitz (Chirurgische Tierklinik der Universität München) für die Durchführung der Hirnbiopsien und der ophthalmoskopischen Untersuchung zu Dank verpflichtet.

Sehr wesentlich waren die technischen Hilfen von Herrn W. Tauscher und Frau R. Czich.

In Endform zu Papier gebracht wurde die Arbeit dankenswerterweise von Frau E. Ledig, M.A. Für Korrekturlesen bedanke ich mich bei Herrn J. Theilacker, M.A.

